

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 3 2013

Симпозиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Гипогликемия
- Статины
- Сахарный диабет у детей
- Прولاктиномы

Коллоквиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Инфекция нижних мочевых путей
- Свиной грипп
- Заболевания шейки матки
- Использование антисептических препаратов
- Экстракорпоральное оплодотворение

Страничка педиатра

• Аминокислоты и микроэлементы в парентеральном питании у детей • Ишемическая болезнь органов пищеварения в детском возрасте

Актуальная тема

• Терапия хронических очагов бактериальной патологии глотки типичной и атипичной природы • Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции • Кальций и витамин D₃ — базисная фармакотерапия соматической полиморбидности • Заболевания пародонта и общее здоровье • Оптимизация терапии хронической сердечной недостаточности в амбулаторных условиях

Клинические исследования

• Патофизиологическая терапия женщин менопаузального возраста с метаболическим синдромом • Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны • Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста • Алиментарное ожирение и расстройства приема пищи • Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией • Возможности биспролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

ISSN 1560-5175



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

МЕДОТРЕЙД

Медицинские информационные системы

РМИС-PRO ОБЛАЧНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ

Аптека

Регистратор

Поликлиника

Врач

Финансы

Статистика

Медсестра

Стационар

Вакцинопрофилактика

www.medotrade.ru

Тел./Факс: +7 (495) 792-35-74

E-mail: sales@medotrade.ru

Лечащий Врач

The Practitioner

№3/18.03.2013

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

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

© 2013 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

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 № 231

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 — FotoLia.com


**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Дорогие коллеги!

Много прекрасных и радостных событий приносит нам весна. Но, пожалуй, самый главный праздник весны — это праздник 8 Марта. Праздник трудящихся женщин. Мы поздравляем вас, дорогие врачи, медсестры, нянечки, всех, кто работает в системе здравоохранения, с этим весенним праздником! Пусть работа приносит вам радость, а сознание того, как важен ваш труд и почетен, даст вам новые силы.

Оставайтесь всегда милосердными, чтобы ни происходило в вашей жизни, ведь от ваших знаний, умений и работоспособности зависит жизнь человека.

С уважением, коллектив журнала «Лечащий Врач»



Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, 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
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик 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, член-корреспондент РАМН, 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, академик 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
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук**, 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/
Е. И. Краснова /Новосибирск/
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 /Москва/
А. И. Синопальников /Москва/
А. С. Скотников /Москва/
В. В. Смирнов /Москва/
Ю. Л. Солдатский /Москва/
Т. В. Сологуб /С.-Петербург/
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

Scientific Journal

Нам 15 лет

Март 2013, № 3

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Новости фармрынка

Актуальная тема

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Терапия коморбидного больного сахарным диабетом: фокус на гипогликемию/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, А. Ю. Магомедова, О. В. Ястребова, С. С. Казарцева, М. П. Алиев, П. Д. Алиева	7
Статины — обязательный компонент терапии сахарного диабета 2-го типа/ Л. В. Кондратьева	12
Современные представления о влиянии сахарного диабета у детей на сердечно-сосудистую систему/ Т. А. Полилова, М. С. Савенкова, В. В. Смирнов	19
Проблемные вопросы диагностики и лечения пролактином/ Ф. А. Насыбуллина, Г. Р. Вагапова	23
Под стекло	27
Лечение инфекций нижних мочевых путей у женщин, обусловленных женской гипоспадией/ Т. И. Дервянко, В. В. Рыжков, Э. В. Рыжкова, О. Н. Шабунина, С. И. Шульженко	28
Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом/ Т. Е. Белокрыницкая, Д. А. Тарбаева, А. Ю. Трубицына, Н. Н. Чарторижская, К. Г. Шаповалов	31
Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека/ А. М. Соловьев, Д. В. Логвинова	37
Использование антисептических препаратов при инфекционной патологии в гинекологии/ И. М. Кириченко	43
Способ прогнозирования наступления беременности у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, в стандартном длинном протоколе/ Г. М. Савельева, П. А. Клименко, Е. Н. Карева, Л. М. Капшусева, М. П. Клименко, М. В. Сукновалова, Л. Х. Бехбудова	46
Аминокислоты и микроэлементы в парентеральном питании у детей/ Ю. В. Ерпулѳева	51
Проблема ишемической болезни органов пищеварения в детском возрасте/ С. В. Рычкова, В. П. Новикова	55
Елена Говоркова: Нужны новые противовирусные препараты	60
Современные возможности терапии хронических очагов бактериальной патологии глотки типичной и атипичной природы/ А. В. Гуров, О. А. Гусева, В. В. Руденко, Р. Я. Ордер, Р. А. Резаков	62
Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии/ А. М. Овезов, М. А. Лобов, Е. Д. Надькина, П. С. Мятчин, М. В. Пантелеева, А. В. Князев	66
Кальций и витамин D ₃ — базисная фармакотерапия соматической полиморбидности/ А. В. Наумов, А. Л. Вёрткин	72
Заболевания пародонта и общее здоровье: существует ли взаимосвязь?/ Ф. Ялчин	77
Бета-адреноблокаторы — возможности оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности в амбулаторных условиях/ Е. С. Жубрина, Ф. Т. Агеев	80
Патофизиологическая терапия женщин менопаузального возраста с метаболическим синдромом/ Е. В. Доскина	87
Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе <i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии/ Л. И. Буторова, Т. А. Плавник, Н. Г. Кадникова, С. Р. Рекель	92
Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии/ Ч. К. Мустафин	97
Алиментарное ожирение и расстройства приема пищи: диагностика и лечение/ Т. И. Решетова, Т. Н. Жигалова	100
Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией: влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны/ О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, Е. В. Зятенкова, Л. О. Палаткина, Н. П. Балахонова, В. Т. Ивашкин	103
Возможности биспролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний/ О. Н. Корнеева	107
Последипломное образование	110

В Екатеринбурге впервые спасли жизнь пациенту с ожоговой травмой 80% поверхности тела

Екатеринбургские врачи спасли жизнь мужчине, получившему тяжелые ожоговые травмы. Вернуть пациента к жизни удалось благодаря комплексному подходу к терапии и применению в лечении системы конвекционного обогрева.

В Городскую клиническую больницу № 40 г. Екатеринбурга поступил молодой мужчина 20 лет, тело которого на 80% было покрыто ожогами. Врачи оценили состояние пострадавшего как «крайней степени тяжести» — присутствовала тяжелая ингаляционная травма, отравление угарным газом и продуктами горения, ожоговый шок.

Пациент был сразу доставлен в реанимацию, где ему был назначен курс лечения: стандартная медикаментозная терапия, инфузионная и антибактериальная терапия, искусственная вентиляция легких, позиционирование в лечебно-ожоговой кровати и использование системы конвекционного обогрева.

Кроме того, уже со второго дня госпитализации в лечении больного стали использовать конвекционную систему обогрева Bair Hugger™. По словам врачей, в подобных случаях она необходима и выполняет очень важную функцию. Ожоговые пациенты поступают с температурой тела ниже 30 °С, что является одной из главных причин летального исхода, поэтому поддержание температуры тела у таких больных является одним из самых важных этапов лечения. Благодаря конвекционному обогреву удается поддерживать температуру тела в районе 37 градусов. «Конвекционная система согревания пациентов Bair Hugger™, или, другими словами, аппарат обогрева активным обдувом воздуха, использующаяся со специальными одеялами или матрасами, предназначена практически для любых видов хирургических вмешательств. Более 105 миллионов человек в мире уже испытали надежность и безопасность этих систем», — рассказывает эксперт по медицинским решениям компании «ЗМ Россия» Галина Заславская.

В итоге, несмотря на первоначальный сомнительный прогноз, лечение имело положительный результат. После двух с половиной месяцев в ожоговом центре и двух месяцев в хирургическом отделении пациент был выписан. Как отмечают сотрудники ожогового центра, такой срок общей госпитализации стандартен, ведь, согласно традиционным представлениям, на 1% площади поражения приходится 1 день госпитализации.

По официальным данным Министерства здравоохранения РФ, до 5% от общего числа пациентов, госпитализированных с ожогами, составляют случаи с поражением более 50% поверхности тела. При этом летальность у дан-

ной категории больных составляет в среднем 68,5% (по данным 2011 года).

«Екатеринбургский ожоговый центр существует не так давно — около 4 лет. Но за последние 12 лет практики я столкнулся с таким случаем впервые: при поражении 80% пламенем человек выжил. В мире, конечно, это не считается травмой, несовместимой с жизнью, но для этого необходим не только высокий уровень профессиональной квалификации медперсонала, но и современные технологии. Поэтому сейчас я, как никогда, уверен в том, что нужна строгая организация ожоговых центров в Екатеринбурге и по всей России, ведь таких больных нужно, а главное — можно спасать!» — прокомментировал ситуацию Владимир Багин, врач анестезиолог-реаниматолог ожогового центра.

Рак почки: проблемы выбора оптимальной терапии

В Государственной Думе Российской Федерации состоялся круглый стол на тему «Актуальные вопросы законодательства и проблемы государственной стратегии терапии пациентов с онкологическими заболеваниями. Повышение эффективности соответствующих бюджетных расходов».

В заседании приняли участие представители органов исполнительной и законодательной власти, медицинской общественности (онкологи, урологи, имеющие опыт лекарственного лечения онкологических заболеваний, специалисты в фармакоэкономике), представители общественных организаций. Предметом обсуждения стали возможные пути повышения качества оказания помощи онкологическим больным и вместе с тем оптимизация бюджетных расходов государства. В связи с широкой распространенностью онкологических заболеваний, а также необходимостью применения высокотехнологических дорогостоящих методов терапии неоперабельных типов рака эта проблема является приоритетной задачей для государства.

Подчеркивая важность обсуждаемой темы, Д.А.Носов, ведущий научный сотрудник отделения клинической фармакологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина и член правления Общества онкологов-химиотерапевтов, отметил, что среди злокачественных новообразований (ЗНО) есть лидеры по ежегодному приросту заболеваемости и по темпам этого прироста, к которым относится, в частности, рак почки (стандартизованный показатель среднегодового прироста составляет 2,71%, а ЗНО всех локализаций — 0,64%). В России имеет место устойчивая тенденция к увеличению числа случаев впервые диагностированного рака почки, при этом также растет смертность, что можно объяснить совершенствованием диагностических алгоритмов, но, в то же время, отсутствием значительных успехов противоопухолевой терапии.

В своем сообщении профессор Б.Я.Алексеев, зав. отделением урологии МНИОИ им. П.А.Герцена, отметил, что доступность эффективной терапии имеет исключительную важность при раке почки, учитывая особенности этого заболевания. Минимум 50% пациентов исходно нуждается в эффективной системной терапии. На момент установления диагноза почечно-клеточного рака у 25% больных уже имеется местнораспространенный, а у 36,6% пациентов — диссеминированный опухолевый процесс, требующие системной (лекарственной) терапии. В 20% случаев даже после радикального хирургического вмешательства появляются метастазы или наблюдается рецидив, что также требует назначения современных лекарственных препаратов.

Для лечения больных неоперабельным местнораспространенным и диссеминированным почечно-клеточным раком до сих пор применяется иммунотерапия (интерфероны) — устаревшая технология, не дающая ощутимых результатов, но при этом весьма затратная. Единственным методом лечения распространенного рака почки (III–IV стадии) с доказанной эффективностью в настоящее время является таргетная терапия (препараты точечного воздействия на опухолевые клетки-мишени), которая значительно расширяет возможность помощи этой категории больных. Показания к назначению того или иного препарата определяются принадлежностью к группе прогноза и проведением предшествующего лечения. Частота объективного ответа на таргетную терапию составляет примерно 40%.

Клинические данные показывают, что таргетная терапия приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования в 2–2,5 раза по сравнению с терапией интерферонами, однако существуют значительные трудности в обеспечении этим лечением пациентов, которые по жизненным показаниям в нем нуждаются.

Как разъяснил в ходе дискуссии профессор В.В.Омельяновский, председатель Совета АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», в настоящее время источниками финансирования лекарственных средств для онкологических больных являются: федеральная льгота (ОНЛС) — 18%, программа «7 нозологий» — 39%, госпитальные бюджеты ЛПУ — 12%, региональные бюджеты и специальные региональные программы (2010 г.). Основным источником для доступа к таргетной терапии при раке почки является программа ДЛО, однако в перечень препаратов входит только один таргетный препарат (бевацизумаб) с самой высокой курсовой стоимостью терапии при сопоставимой с другими препаратами эффективностью и безопасностью. Четыре препарата входят в список ЖНВЛП (жизненно важный список препаратов), имеют различную стоимость терапии при сопоставимой эффективности.

Таким образом, представляется крайне необходимым обеспечить доступность пациентам

Нам 15 лет. Вам 15% в подарок

Scientific Journal
Лечащий Врач
Нам 15 лет



Чтобы подписаться оплатите квитанцию
любым удобным вам способом:

- в банке;
- по почте;
- через электронную систему платежей.

Уважаемые читатели!

В честь 15-летнего юбилея мы дарим вам 15% от стоимости годовой подписки «Лечащий Врач».

Телефон для справок: (495) 956-3306, доб. 257, e-mail: esergeeva@osp.ru

Также вы можете подписаться
на сайте:

www.lvrach.ru/subscribe/

* Предложение действительно до 1 мая 2013 г. Цена указана с учетом 15% скидки.



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 03
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1028 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 ____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372

Форма № ПД-4

(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России»
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ 03
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1028 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 ____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

современных лекарственных средств, доказавших свою эффективность посредством клинических и фармакоэкономических исследований. По экспертным данным фактически таргетными препаратами обеспечивается только 2% больных раком почки, имеющих показания к данному виду лечения.

Участники круглого стола отметили важность представленной в докладах информации для понимания возможностей таргетной терапии рака почки и обоснования ее эффективности. Акцент в дискуссии был сделан на том, что внедрение в практику новых лекарств расширяет возможности лечащего врача для индивидуализации терапии с целью повышения ее эффективности. Экономические аспекты терапии особенно важны для России: в подавляющем большинстве случаев пациенты обеспечиваются дорогостоящими препаратами за счет региональных бюджетов.

Гепатит С. Есть ли выход из лабиринта?

Необходима консолидация усилий, применение комплексного подхода к решению острой проблемы гепатита С в России при поддержке государства — именно к таким выводам пришли эксперты в ходе мероприятия «Гепатит С — есть ли выход из лабиринта», состоявшегося 21 февраля в бизнес-школе «Сколково» под эгидой Российского общества по изучению печени (РОПИП).

Около 150 миллионов человек в мире больны хроническим гепатитом С, и примерно 3–4 миллиона человек инфицируется вирусом гепатита С ежегодно, поэтому ВОЗ возводит это заболевание в ранг глобальных проблем. Согласно статистическим данным, сегодня в нашей стране количество людей, инфицированных гепатитом С, составляет 1,8 млн человек. По оценкам экспертов их численность может достигать 5 млн человек. Согласно прогнозам специалистов, пик заболеваемости придется на 2018–2020 гг., что в ближайшие 10–20 лет сделает хронический гепатит С основной проблемой для здравоохранения большинства стран, в том числе и России.

За последние 10 лет заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) увеличилась более чем в 3 раза, и большую часть заболевших составляют лица в возрасте 20–39 лет — основное репродуктивное население и трудовой потенциал страны. Согласно прогнозам, рост количества пациентов с циррозом печени в следующие годы увеличится на 60%, с гепатоцеллюлярной карциномой — на 68%, а также в два раза повысится уровень смертности от заболеваний печени. Постепенно растут непрямые расходы государства, связанные с социальными выплатами, а преждевременная смерть и инвалидизация трудоспособного населения приводит к недополучению ВВП. Таким образом, социально-экономическое бремя гепатита С возрастает. Сейчас оно составляет 48 млрд рублей.

«Каждый невылеченный пациент сегодня — дополнительные расходы для государства завтра. В связи с тем, что гепатит С поражает в первую очередь социально активные слои населения, стремительное распространение заболевания приведет к тому, что в стране резко сократится численность работающего пласта и возрастет инвалидизация. Именно поэтому так важно своевременно диагностировать и эффективно лечить это страшное заболевание», — отметил Николай Дмитриевич Ющук, президент ГОУ ВПО МГМСУ, академик РАМН, д.м.н., профессор, председатель экспертной группы Министерства здравоохранения Российской Федерации по вопросам вирусных гепатитов.

В ходе мероприятия эксперты сошлись во мнении относительно необходимости комплексного подхода к решению проблемы гепатита С в России. Это позволит выявить всех нуждающихся в лечении и обеспечить им необходимую поддержку. Первым и одним из важнейших звеньев такого подхода является создание динамического федерального регистра пациентов с гепатитом С. Следующей значимой частью должно стать совершенствование системы диагностики гепатита С, которая в том числе включает в себя образование медперсонала на уровне всех регионов страны. Помимо этого необходима разработка стандартов лечения с использованием современных инновационных методов. Тройная терапия увеличивает процент излечения больных до 75–80%, а значит, способна помочь даже тем людям, излечение которых раньше не представлялось возможным. И, наконец, для эффективной борьбы с распространением гепатита С крайне важно осуществление просветительской работы с населением по вопросу его особенностей, путей передачи и опасности для организма, направленной в конечном счете на профилактику заболевания.

В качестве конкретной меры, способствующей достижению обозначенной цели, компания Janssen в рамках мероприятия выступила с предложением создать комплексную программу оказания медицинской помощи пациентам с гепатитом С, внедрение которой возможно на принципах частно-государственного партнерства. К участию в партнерстве планируется привлекать представителей профильных зарубежных и отечественных фармацевтических компаний, производителей диагностического оборудования и расходных материалов, профессиональные ассоциации, научные медицинские и экономические институты, работающие в области развития здравоохранения в РФ.

Эффективное лечение пациентов с гепатитом С поможет внести вклад в улучшение целевых индикаторов системы здравоохранения, а именно снизить заболеваемость острым и хроническим гепатитом С, злокачественными новообразованиями печени, увеличить ожидаемую продолжительность жизни, а также обеспечить стабильный вклад в создание валового

продукта региона за счет снижения смертности трудоспособного населения.

Резидент Фонда «Сколково» — лауреат премии Правительства РФ

Валерию Лебедеву и Александру Малыгину — разработчикам компании «ТЭС Мобайл», резидента Фонда «Сколково», присуждена премия Правительства Российской Федерации 2012 года в области науки и техники и присвоено звание «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники».

Правительственная премия присуждена за разработку теоретических основ, внедрение в клиническую практику и развитие технического обеспечения метода «Мезодизэнцефальная модуляция» (МДМ).

Одним из создателей уникальной методики является компания ООО «ТЭС Мобайл» — разработчик мобильной технологии для лечения нейросенсорной тугоухости и шума в ушах. Данный проект направлен на создание, сертификацию и вывод на международный рынок линейки медицинских аппаратов и методики для лечения нейросенсорной тугоухости (СНТ) и шума в ушах.

Новизна проекта заключается в применении уникальной запатентованной технологии селективной транскраниальной электростимуляции (ТЭС) защитных механизмов мозга импульсным током в сочетании с акустическим воздействием на орган слуха тональными сигналами. В настоящее время эффективность метода подтверждена клиническими испытаниями макета прибора: применение сочетанного воздействия ТЭС-терапии и аудиовоздействия привело к улучшению слуха у 89% пациентов с острой СНТ, в группе больных с хронической СНТ улучшение слуха выявлено у 64%, ушной шум прекратился у 35% больных; поменял тональность, стал периодическим или менее интенсивным на 5–10 дБ — у 59% пациентов.

«Метод «Мезодизэнцефальная модуляция» является частным случаем медицинской технологии ТЭС-терапии, основанной на научном открытии. Этот метод позволяет существенно укрепить собственные защитные силы организма, он более 25 лет успешно применяется в российской медицине. Целью нашего проекта в «Сколково» является вывод на международный рынок новой высокоэффективной технологии лечения тугоухости и шума в ушах, основанной на ТЭС-терапии», — заявил Александр Малыгин.

В ходе дальнейшей реализации проекта будут созданы профессиональная и индивидуальная версии аппаратов, последняя — в виде мобильного (скачиваемого и периодически обновляемого) приложения и специальной гарнитуры, подключаемой к мобильной платформе пользователя (смартфону, планшетному компьютеру).

Терапия коморбидного больного сахарным диабетом: фокус на гипогликемию

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

А. Ю. Магомедова

О. В. Ястребова

С. С. Казарцева

М. П. Алиев

П. Д. Алиева

ГБОУ ВПО МГМСУ им А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, коморбидные больные, сахароснижающая терапия, гипогликемия, мониторинг осложнений, контроль гликемии.

Сахарный диабет (СД) — группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом недостаточности секреции и действия инсулина либо обоих факторов (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999 г.). В связи с высокой инвалидизацией и смертностью пациентов (СД занимает третье место после сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований) лечение и профилактика СД признаны одним из приоритетных направлений для национальных систем здравоохранения. В России примерное число больных СД 2-го типа составляет 3 млн человек, 75% из которых находятся в состоянии декомпенсации углеводного обмена и получают сахароснижающую терапию.

«Золотым стандартом» контроля гликемии признано определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — стабильного соединения гемоглобина с глюкозой, образующегося в результате неферментативной химической реакции гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, с глюкозой крови. Многочисленные проспективные и эпидемиологические исследования, в частности DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [1] и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), убедительно показали тесную взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и риском развития осложнений СД [2].

Также показано, что содержание HbA_{1c} отражает средний уровень гликемии за предшествующие 3 месяца. Согласно данным UKPDS, снижение уровня HbA_{1c} на 1% приводит к снижению смертности на 21%, риска возникновения инфаркта миокарда — на 14%, инсульта — на 12%, микро-сосудистых осложнений — на 37%, ампутаций нижних конечностей — на 43%.

Еще одним важным обстоятельством в ведении больных СД 2-го типа является избежание гипогликемий. Частота развития гипогликемических состояний остается крайне высокой несмотря на доступные методы самокон-

Классификация гипогликемий

Таблица

Вид гипогликемии	Основные характеристики
Тяжелая	• Состояние, требующее помощи посторонних лиц для введения углеводов, глюкагона или других действий; • может привести к коме; • измерение глюкозы плазмы может быть доступно/недоступно; • уменьшение неврологического дефицита связано с повышением уровня глюкозы до нормального
Подтвержденная симптоматическая	• Типичные симптомы гипогликемии; • зафиксированная глюкоза плазмы $\leq 3,9$ ммоль/л
Бессимптомная	• Нет симптомов гипогликемии; • зафиксированная глюкоза плазмы $\leq 3,9$ ммоль/л
Вероятная симптоматическая	• Симптомы гипогликемии; • нет измерения глюкозы плазмы (многие пациенты лечат симптомы углеводами без измерения глюкозы плазмы); • симптомы гипогликемии вызваны уровнем глюкозы плазмы $\leq 3,9$ ммоль/л
Относительная	• Симптомы гипогликемии; • зафиксированная глюкоза плазмы $> 3,9$ ммоль/л

троля гликемии и большое разнообразие сахароснижающих препаратов. Понятие «гипогликемия» включает в себя все эпизоды снижения уровня глюкозы, которые могут принести потенциальный вред организму не только путем прямого воздействия, но и вследствие нарушения контррегуляции и чувствительности к гипогликемиям. Выделяют пять основных групп гипогликемий (табл. 1).

В данной классификации отражаются не только показатели гликемии, но и выраженность основных ее проявлений. Хорошо известно, что некоторые пациенты с постоянным неудовлетворительным гликемическим контролем испытывают симптомы гипогликемии при уровне глюкозы плазмы $> 3,9$ ммоль/л. Эти симптомы вызывают состояние дистресса и ограничивают достижение оптимального гликемического контроля.

В связи с этим в отечественных рекомендациях по ведению пациентов, страдающих СД, гипогликемия характеризу-

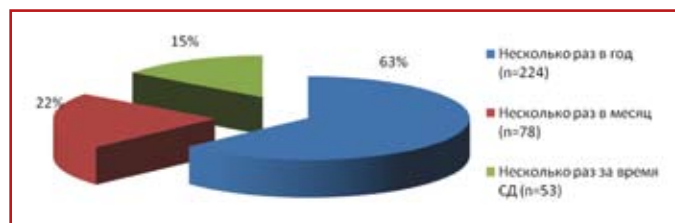


Рис. 1. Частота возникновения гипогликемических состояний у амбулаторных пациентов с СД 2-го типа

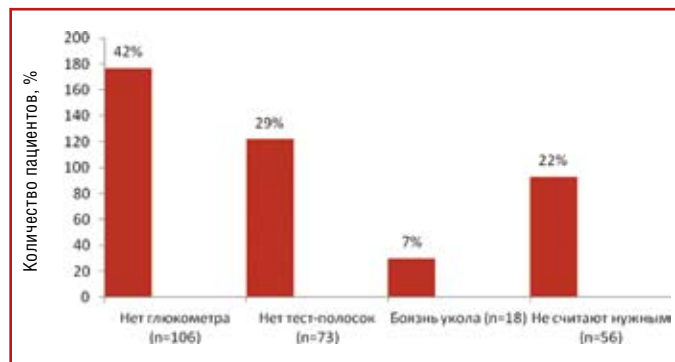


Рис. 2. Причины отсутствия самоконтроля среди пациентов с гипогликемическими состояниями

ется как снижение глюкозы плазмы менее 2,8 ммоль/л, сопровождающееся определенной клинической симптоматикой или ниже 2,2 ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов.

В клинической картине гипогликемий выделяют вегетативные и нейрогликопенические проявления. Вегетативные симптомы выходят на первый план при остром понижении уровня глюкозы и наиболее часто проявляются в виде гипергидроза, беспокойства, тремора конечностей, тахикардии и ощущения перебоев в работе сердца, а также стенокардии. К нейрогликопеническим симптомам (преобладают при постепенном понижении уровня глюкозы) относят головокружение, спутанность сознания, нарушения зрения, парестезии, судороги, кому.

«Запуск» контринсулярной секреции реализуется в следующем порядке: происходит выброс глюкагона, затем адреналина, соматотропного гормона и кортизола. В основе патогенеза начальных симптомов гипогликемии лежит гипоксия корковых отделов головного мозга. В дальнейшем происходит мощная стимуляция автономной нервной системы, высвобождение большого количества катехоламинов, что, в совокупности, оказывает значительный гемодинамический эффект, потенцирование гемостаза и коагуляции. Эти процессы могут приводить к изменениям регионарного кровотока и провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию, вызывая инфаркт миокарда (ИМ), сердечную недостаточность или инсульт. Однако опасностью заключается не только в острых сосудистых катастрофах. Лишая мозг глюкозы, гипогликемия вводит к долгосрочным нарушениям восприимчивости и памяти. Тяжелые гипогликемии приводят к выраженным когнитивным нарушениям, по этой причине они особенно опасны в пожилом возрасте, а также при наличии сопутствующих заболеваний.

Высвобождение катехоламинов в ответ на гипогликемию ведет к снижению уровня калия плазмы, что отражается на изменениях электрокардиограммы (ЭКГ), включая удлинение интервала QT, и процессах реполяризации миокарда, что у ряда пациентов может приводить к возникновению сердечных аритмий. Из результатов иссле-

дования VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) известно, что тяжелые гипогликемии являются предикторами развития ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. В другом масштабном проекте — рандомизированном двухфакторном исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показана более высокая смертность у пациентов с зарегистрированными гипогликемическими эпизодами независимо от применяемой к ним терапевтической стратегии [4]. Так, у пациентов с СД 2-го типа без гипогликемических эпизодов общий показатель смертности за год составил 1,2%, а при наличии гипогликемий — 3,3%.

Более того, как в группе интенсивного контроля (обязательное достижение уровня гликированного гемоглобина не более 6,9%) смертность была выше в подгруппах с зарегистрированными гипогликемическими эпизодами (2,8% против 1,3% в год), так и в группе стандартного контроля (4,9% против 1,1% в год). По данным других авторов, относительный риск развития ИМ, связанный с перенесенными год назад эпизодами тяжелой гипогликемии, составляет 12%, полгода назад — 20%, 2 недели назад — 65%.

У пациентов с СД 2-го типа, получающих пероральные формы сахароснижающих препаратов, определение HbA_{1c} следует производить 3–4 раза в год, уровень гликемии — ежедневно, а гликемический профиль необходимо наблюдать один раз в неделю. Помимо гликемического контроля, в рамках профилактики и лечения СД, ключевую роль играет мониторинг состояния органов-«мишеней». Осмотр пациента окулистом, неврологом, кардиологом должен осуществляться не реже одного раза в год, контроль биохимического анализа крови, клинического анализа мочи — также один раз в год, а микроальбуминурии — два раза в год [5]. Ведущая роль в реализации диабетологической помощи населению в России отведена эндокринологам-диабетологам городских и областных амбулаторно-поликлинических учреждений, однако официальной статистики частоты гипогликемий у больных СД в поликлинике нет.

Авторы проанализировали карты амбулаторного пациента 2104 больных СД 2-го типа, находящихся на учете в поликлиниках Северного административного округа (САО) Москвы, в том числе медицинскую документацию 867 пациентов (41,2%), получающих пероральную сахароснижающую терапию. Данным пациентам были предложены для заполнения анкеты, в которых больным следовало указать свои паспортные данные, возраст, стаж СД, составляющие сахароснижающей терапии, динамику показателей уровня гликемии (минимальные и максимальные), кратность контроля уровня глюкозы, режим питания, наличие или отсутствие коррекции терапии, сопутствующие заболевания, а также осложнения СД. Средний возраст пациентов составил $61,2 \pm 11,3$ года. Стаж сахарного диабета в среднем составил $6,0 \pm 2,1$ года. Из общего числа больных СД, получающих сахароснижающую терапию ($n = 867$), были сформированы две группы.

В первую группу вошли 512 пациентов (59%), не знакомых с гипогликемией, и 355 пациентов (41%), перенесших гипогликемические состояния (субъективные и/или объективные). Среди них были 291 женщина (83%) и 64 мужчины (17%), при этом данные больные различались по кратности возникновения гипогликемических состояний. Так, из 355 пациентов 78 (22%) отмечали гипогликемии несколько раз в месяц, 224 (63%) — несколько раз в год, а у 53 (15%) гипогликемией возникали однократно (рис. 1).

Из 355 больных 253 (72%) в своих ответах ориентировались сугубо на клинические эквиваленты гипогликемий, в том числе 42% (n = 106) не имели дома глюкометров, 73 (29%) — обладали глюкометрами, но не имели тест-полосок к ним, 18 (7%) больных — боялись уколов и 56 (22%) пациентов — в принципе не видели необходимости в измерении уровня гликемии. Только у 99 (28%) больных гипогликемия (ниже 3,9 ммоль/л) имела под собой лабораторное подтверждение (рис. 2).

При анализе кратности самоконтроля гликемии из всех опрошенных пациентов лишь 319 больных (37%) измеряют ее 1 раз в месяц в поликлинике по месту жительства, 110 (16%) — 1 раз в неделю, 121 (14%) — 2–3 раза в месяц, 191 (22%) — 2–3 раза в неделю, 35 (4%) — не контролируют гликемию вообще и лишь 61 человек (7%) осуществляет ежедневный самоконтроль (рис. 3).

Учитывая полученные данные (низкий процент пациентов, осуществляющих самоконтроль), можно предположить большой удельный вес больных, которые испытывают «скрытые» (бессимптомные) и ночные гипогликемии.

Кроме того, у пациентов, получающих пероральные формы препаратов (n = 867), отдельно была проанализирована структура этой сахароснижающей терапии. Так, препараты сульфонилмочевины амбулаторно получают 32% больных (n = 277), бигуаниды (метформин) — 25% пациентов (n = 217), комбинацию этих классов препаратов — 37% больных (n = 320), в то время как комбинацию инкретиномиметиков и метформина получают лишь 5% пациентов (n = 44), а комбинацию инкретиномиметиков с сульфаниламидами и метформином только 1% больных СД (n = 9) (рис. 4).

Структура сахароснижающей терапии в группе пациентов, отмечающих в анамнезе гипогликемические состояния (n = 355), была следующей: 134 пациента (38%) получали препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимеиприд) в различных дозах и с разной кратностью приема, 82 человека (23%) — в комбинации с препаратами метформина, 99 больных (28%) — комбинированный препарат сульфонилмочевины + метформин в различных дозах, 36 пациентов (10%) — метформин в дозе 2,5 грамма в сутки, 4 человека (1%) — инкретиномиметики в комбинации с препаратами сульфонилмочевины (рис. 5).

Анализируя полученные данные, видно, что частота встречаемости гипогликемических состояний у пациентов, получающих препараты сульфонилмочевины в различных комбинациях с другими лекарственными группами, составляет 53%, тогда как при применении инкретиномиметиков гипогликемические состояния отмечаются лишь у 8% пациентов (n = 4). Коррекция сахароснижающей терапии у 149 (42%) пациентов не осуществлялась, у 75 (21%) коррекция производилась в рамках одной группы препаратов в рамках изменения дозы. Примерно треть пациентов — 99 (28%) выходили из гипогликемического состояния амбулаторно, 5 пациентам (1,4%) потребовалась экстренная госпитализация.

Низкая частота гипогликемических состояний на фоне приема инкретиномиметиков в целом и вилдаглиптина (Галвус) в частности может быть объяснена физиологичностью их механизма действия, в основе которого лежит блокирование фермента дипептилпептидазы-4 (ДПП-4), ответственного за инактивацию инкретин (ГПП-1, ГИП), вырабатываемых в кишечнике. В результате этого увеличивается как базальная, так и стимулированная приемом пищи секреция глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида из кишечника в системный кровоток в течение



Рис. 3. Кратность измерения гликемии у пациентов с СД 2-го типа



Рис. 4. Структура пероральной сахароснижающей терапии у больных СД



Рис. 5. Структура сахароснижающей терапии у пациентов, перенесших гипогликемию

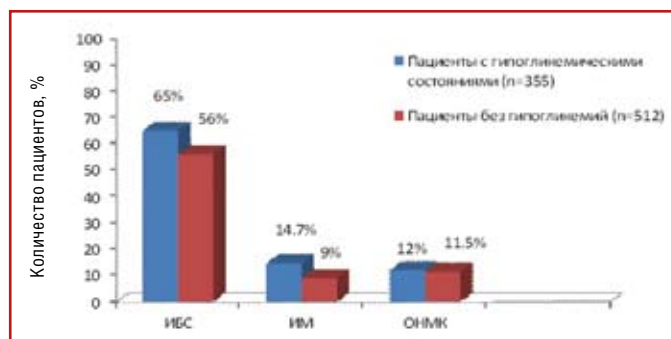


Рис. 6. Частота кардио- и цереброваскулярных катастроф у больных с СД 2-го типа в зависимости от анамнеза гипогликемии

всего дня. Инсулиноотропный эффект в данном случае носит глюкозозависимый характер, что обеспечивает снижение риска гипогликемических состояний.

Среди сопутствующих заболеваний в группе пациентов с гипогликемиями в анамнезе (n = 355) у 231 больного (65%) имела место ишемическая болезнь сердца (ИБС), 52 чело-

века (14,7%) перенесли инфаркт миокарда и 43 пациента (12%) — инсульт. Кроме того, у 43 больных (12,2%) отмечались различные нарушения сердечного ритма. В группе больных без анамнеза гипогликемий ($n = 512$) ИБС имела место у 287 человек (56%), ИМ перенесли ранее 67 пациентов (13%), а инсульт — 46 человек (9%). Нарушениями сердечного ритма страдали 59 пациентов (11,5%) этой группы (рис. 6).

Очевидно, что высокие показатели смертности от ИБС и мозгового инсульта обусловлены значительной распространенностью артериальной гипертензии (АГ) среди населения, тяжелым коморбидным фоном большинства пациентов и недостаточной эффективностью рекомендуемой терапии.

Учитывая широкую распространенность у пациентов с СД различной сосудистой патологии в целом и АГ в частности, выбирая лекарственное средство для коррекции артериального давления у больных с нарушениями углеводного обмена, каждый врач должен учитывать метаболический профиль препаратов. Считается, что наименьшим профилем безопасности в отношении усугубления СД обладают бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики (ВНОК, 2009), хотя ряд исследований показал метаболический нейтралитет высокоселективных представителей данных классов.

Наиболее метаболически нейтральными препаратами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), сартаны и антагонисты кальция (АК), которые играют немаловажную роль в лечении АГ, в том числе и у пациентов с СД. Существует несколько поколений АК, отличающихся различными механизмами действия, химической структурой и селективностью.

Клинические и гемодинамические эффекты АК складываются из их воздействия на миокард, проводящую систему сердца, гладкомышечные клетки коронарных, мозговых и периферических сосудов. Способность расширять коронарные артерии явилась поводом для их применения при лечении ишемической болезни сердца, а периферическая вазодилатация — для лечения АГ.

Все АК различаются по продолжительности действия: нифедипин, верапамил, дилтиазем являются короткодействующими лекарственными веществами, а поэтому для поддержания постоянного эффекта их необходимо назначать 3–4 раза в день, что крайне неудобно в ежедневной многолетней терапии пациентов с АГ. К АК пролонгированного действия относятся либо специальные лекарственные формы нифедипина, верапамила и дилтиазема, обеспечивающие равномерное высвобождение препарата в течение длительного времени (препараты II поколения), либо препараты иной химической структуры, обладающие способностью более длительно циркулировать в организме (препараты III поколения: амлодипин, лацидипин). Последние не только более удобны в назначении, но и более безопасны ввиду значительно меньших колебаний их концентраций в крови больного. Амлодипин (Амлотоп) отличается от других препаратов высокой биодоступностью (до 80%), незначительными различиями в минимальной и максимальной концентрациях в течение суток, а также сверхдлительным действием (до 36 часов).

Антигипертензивное действие АК обусловлено уменьшением силы и частоты сердечных сокращений (отрицательное ино-, дромо- и хронотропное действие), замедлением тока ионов кальция через альфа-1,2-адренергические пути и на кальциевые каналы периферических сосудов, уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям норадреналина, вазопрессина, гистамина,

серотонина, ацетилхолина, снижением общего периферического сосудистого сопротивления, периферической вазодилатацией и снижением постнагрузки на сердце.

Амлодипин наиболее эффективно снижал риск общей смертности, частоту возникновения ишемической болезни сердца и ее осложнений, мозгового инсульта и оказался сопоставимым по эффективности с ингибиторами АПФ [6].

По данным многонационального исследования VALUE, в группе амлодипина риск развития инфаркта миокарда был на 19% ниже, также выявлено достоверное снижение числа инсультов, контроль артериального давления при монотерапии достигался у 63% больных, находившихся под наблюдением [7].

Безопасность амлодипина оценивалась более чем у 2,5 тысяч больных АГ в различных плацебо-контролируемых исследованиях. Большинство побочных эффектов амлодипина (головная боль, отеки, приливы крови) были небольшими или умеренными по выраженности и зависели от дозы препарата. Амлодипин практически не воздействует на вегетативный статус и метаболически нейтрален, а поэтому доступен для длительной терапии пациентов с АГ, СД и высоким риском гипогликемических состояний.

Таким образом, на основании полученных данных можно констатировать, что среди амбулаторных больных имеет место высокая распространенность АГ и СД, а также недостаточный контроль уровня гликемии, мониторингирования осложнений СД и обучения больных с нарушениями углеводного обмена. У большинства пациентов коррекция терапии осуществляется на основании разовых измерений гликемии и в рамках одной группы препаратов, что не позволяет добиться компенсации углеводного обмена. Таким образом, организационной и клинической работе терапевтов, кардиологов и эндокринологов поликлиник требуется совершенствование с аспектом на прогностическую значимость гипогликемических состояний коморбидных больных СД 2-го типа, получающих сахароснижающую терапию. ■

Литература

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl J Med*. 1993. 329 (14): 977–986.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // *Lancet*. 1998. 352 (9131), 837–853.
3. Veterans Affairs Diabetes Trial Study Group. Ethnicity, race, and clinically significant macular edema // *Diabetes Res Clin Pract*. 2009, Nov; 86 (2): 104–110.
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Rationale and design for the blood pressure intervention // *Am J Cardiol*. 2007; 99 (suppl): 44 i–55 i.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом. М., 2009.
6. Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic // *JAMA*. 2002; 288: 2981–2997.
7. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Study Group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin // *Lancet*. 2004; 363 (9426): 2022–2033.

НОВАЯ ФОРМА для эффективного контроля гликемии



ДИАБЕТОН® МВ 60

ADVANCE

ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETREATMENT AND DIAMICRON MB CONTROLLED EMULSION

- ➔ Простота достижения максимально эффективной дозы
- ➔ Повышение приверженности больных к лечению
- ➔ Сохранение всех преимуществ: снижение риска осложнений, низкий риск гипогликемий



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел. (495) 937 0700, факс: (495) 937 0701.



на правах рекламы

Статины — обязательный компонент терапии сахарного диабета 2-го типа

Л. В. Кондратьева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые риски, сердечно-сосудистые заболевания, липиды, многофакторное управление, статины.

Сахарный диабет (СД) сегодня представляет собой значимую проблему как для высокоразвитых, так и для развивающихся стран мира. По темпам прироста заболеваемости за последние 30 лет СД опередил инфекционные заболевания, такие как туберкулез и ВИЧ-инфекция. Важнейшей особенностью СД является высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к фатальным последствиям у 60–70% пациентов [1, 2]. СД как 1-го, так и 2-го типа в 4–10 раз повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с людьми без СД [3, 4]. Многочисленная доказательная научная база позволила Американской кардиологической ассоциации причислить СД по риску к сердечно-сосудистым заболеваниям [5]. В частности, в рамках исследования OASIS Study (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) доказано, что риск смерти вследствие любых сердечно-сосудистых причин абсолютно одинаков у пациентов с СД без ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе и у пациентов с ИБС без указания в анамнезе СД (рис. 1) [6]. ИБС развивается у 70–80% пациентов с СД 2-го типа и у 40% пациентов с СД 1-го типа.

В последние годы усилия ученых и практикующих врачей направлены не только на достижение контроля процессов метаболизма, улучшения качества жизни больных, но и на увеличение продолжительности жизни, которая у большинства пациентов с СД 2-го типа сокращается в связи с ранним развитием ИБС. СД 2-го типа ассоциируется с повышенным риском развития всех форм ИБС, включая стенокар-

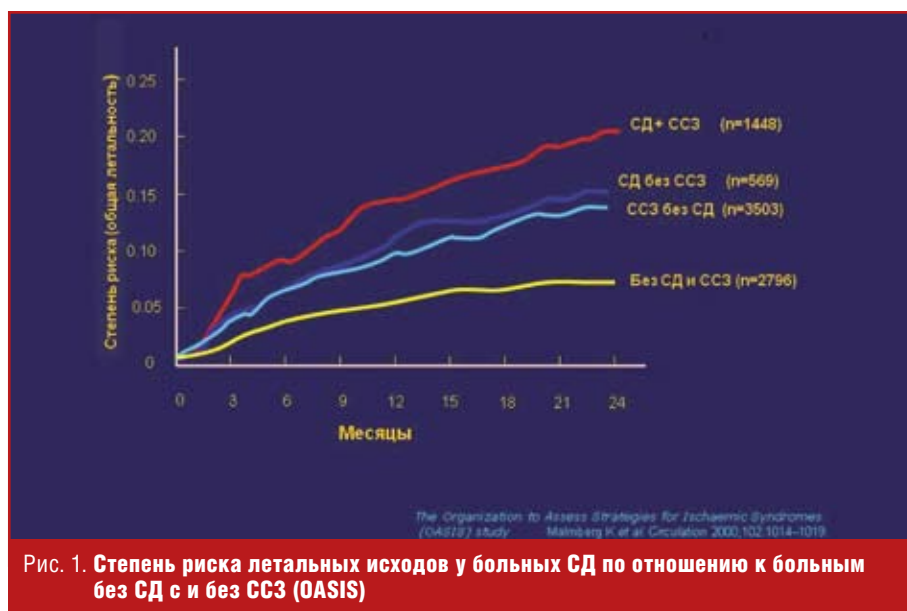


Рис. 1. Степень риска летальных исходов у больных СД по отношению к больным без СД и без ССЗ (OASIS)

дию, безболевую ишемию миокарда, инфаркт миокарда, а также внезапную сердечную смерть. В структуре смертности пациентов с СД 2-го типа лидирующую позицию занимает инфаркт миокарда (54,7%) и инсульт (29%), против онкологии у пациентов с СД (10%), инфекции (6,7%), комы (3,1%) [7].

В соответствии с результатами Фрамингемского исследования [8], абсолютный риск ССЗ и смерти зависит от многих факторов, в частности, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, питание, курение, потребление алкоголя, причем увеличение риска всегда более выражено у лиц женского пола. Между тем причинами высокой заболеваемости и смертности пациентов с СД от ССЗ служит тот факт, что помимо общих для всей популяции факторов риска ИБС, для пациентов с СД существуют факторы риска (ФР), специфичные только для этого заболевания [9].

Выделяют как общие факторы риска (наследственность по ИБС, возраст, женский пол, курение, ожире-

ние, неправильное питание, злоупотребление алкоголем, гиподинамия, артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперкоагуляция, менопауза), так и специфические для СД факторы риска (гипергликемия (натощак, постпрандиальная), инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, вариабельность гликемии, микроальбуминурия (протеинурия) в связи с диабетической нефропатией).

Как известно, СД 2-го типа протекает бессимптомно на протяжении длительного периода, достигающего порой 10–15 лет, молчаливо участвуя в этот же период времени в формировании патологических изменений сосудов, а значит — в развитии ССЗ. Не случайно в момент установления диагноза «сахарный диабет» у многих пациентов добавляется диагноз «ишемическая болезнь сердца». Данные научных исследований убедительно свидетельствуют о том, что риск микрососудистых и макрососудистых осложнений СД ассоциируется с уровнем гликемии, вариабельностью

Таблица 1

Результаты длительного (72 ч) мониторинга гликемии и холтеровского мониторингирования у 20 пациентов с СД 2-го типа и ИБС

Гликемия	Количество эпизодов		
	Общее	Сопровождающихся болями за грудиной	Сопровождающихся изменением на ЭКГ
Нормогликемия без резких колебаний	0	0	0
Гипогликемия:	54	10*	4*
• симптоматическая	26	10*	6*
• бессимптомная	28	-	2
Гипергликемия	59	1	0
Резкие колебания уровня гликемии (< 100 мг/дл × ч)	50	9*	2

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с эпизодами на фоне нормо- и гипергликемии.

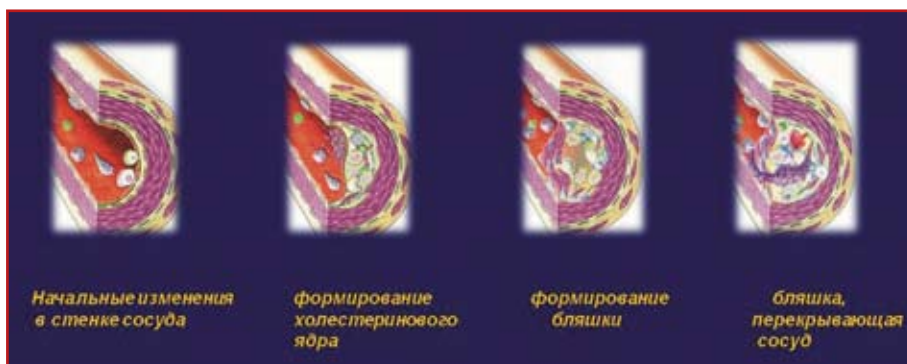


Рис. 2. Этапы формирования атеросклеротической бляшки

гликемии, гликированным гемоглобином (HbA_{1c}). Ранее полагали, что именно гипергликемия натащак повышает риск смерти от ССЗ более чем в 1,5–2 раза. Однако в последующем оказалось, что большую лепту, как убедительно продемонстрировали многочисленные исследования, вносит постпрандиальная гипергликемия. В частности, это было показано в исследовании DECODE (1999) [10], при котором оценивали у 25 000 пациентов риск смерти от любой причины, в том числе от ССЗ, в зависимости от уровня гликемии. И именно постпрандиальная гипергликемия в большей степени связана с риском летальных исходов и в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска развития ССЗ у пациентов с СД. Анализ данных проспективного британского исследования по изучению СД (UKPDS) показал, что повышение уровня HbA_{1c} только на 1% повышает риск смерти, связанный с СД, на 21%, инфаркта миокарда на 14%, болезней периферических сосудов на 43%, микрососудистых осложнений на 37%, экстракции катаракты на 19% [11]. В настоящее время все большее внимание акцентируется на таком фак-

торе риска, как вариабельность гликемии, которую тесно ассоциируют с развитием ССЗ у пациентов с СД [12]. Формированию вариабельности гликемии, которая создает пики острой глюкозотоксичности, способствуют гипогликемические состояния у пациентов с СД, развивающиеся в силу разных причин.

Результаты длительного непрерывного мониторингирования глюкозы и холтеровского мониторингирования показывают сопоставимость вариабельности, сопровождающейся болями за грудиной и изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) с таковыми при гипогликемии и отсутствием таковых изменений при гипергликемии, несмотря на ее более значительное число эпизодов (табл. 1).

К другим специфическим факторам, способствующим развитию ССЗ, относят инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, которые рассматриваются как независимые факторы риска ССЗ при СД [13]. К моменту установления диагноза чувствительность периферических тканей снижается на 70%, а прандиальная секреция инсулина — на 50%. В рамках исследования IRAS (Insulin Resistance

Attherosclerosis Study) с помощью клемп-теста установлено, что на развитие атеросклероза большее влияние оказывает инсулинорезистентность, нежели концентрация инсулина на сосудистую стенку. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемию не только связаны с СД, но и с такими основными факторами риска ИБС, как дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение фибринолиза, воспаление [14].

Доминирующую позицию в структуре факторов риска ССЗ у пациентов с СД занимает дислипидемия. Для пациентов с СД 2-го типа характерно не только изменение количественного, но и качественного состава липидов. В условиях инсулинорезистентности повышается уровень холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Наиболее часто у пациентов с СД 2-го типа наблюдается повышение базального и постпрандиального уровня ТГ, ЛПНП, ЛПОНП в плазме и снижение концентрации ЛПВП. По данным метаанализа 17 проспективных популяционных исследований установлено, что с увеличением базального уровня ТГ риск нарастания ССЗ увеличивается на 30%, а у женщин — на 70%. Существенную роль в патогенезе дислипидемии при СД 2-го типа играет постпрандиальная гипертриглицеридемия [15]. Это нарушение метаболизма липидов обусловлено задержкой клиренса триглицерид-насыщенных частиц после пищевой нагрузки жирами. Нарушение обратного транспорта липидов на фоне постпрандиальной дислипидемии способствует усиленной мобилизации эфиров ХС и формированию атерогенных пенистых клеток. Постпрандиальная дислипидемия принимает активное участие в формировании ранних проявлений атеросклероза, о чем неуклонно свидетельствует утолщение комплекса интимы-меди сонной артерии, отражающей степень выраженности доклинического атеросклероза (рис. 2) [16].

В связи с этим особенно важным представляется проведение активной первичной профилактики атеросклероза посредством гиполипидемической терапии у пациентов с СД 2-го типа, без предшествующей в анамнезе ИБС. Изменения качественного состава происходят в ЛПНП за счет повышения содержания в них белка и снижения эфиров ХС.

Сформированные таким образом мелкие плотные частицы ЛПНП плохо

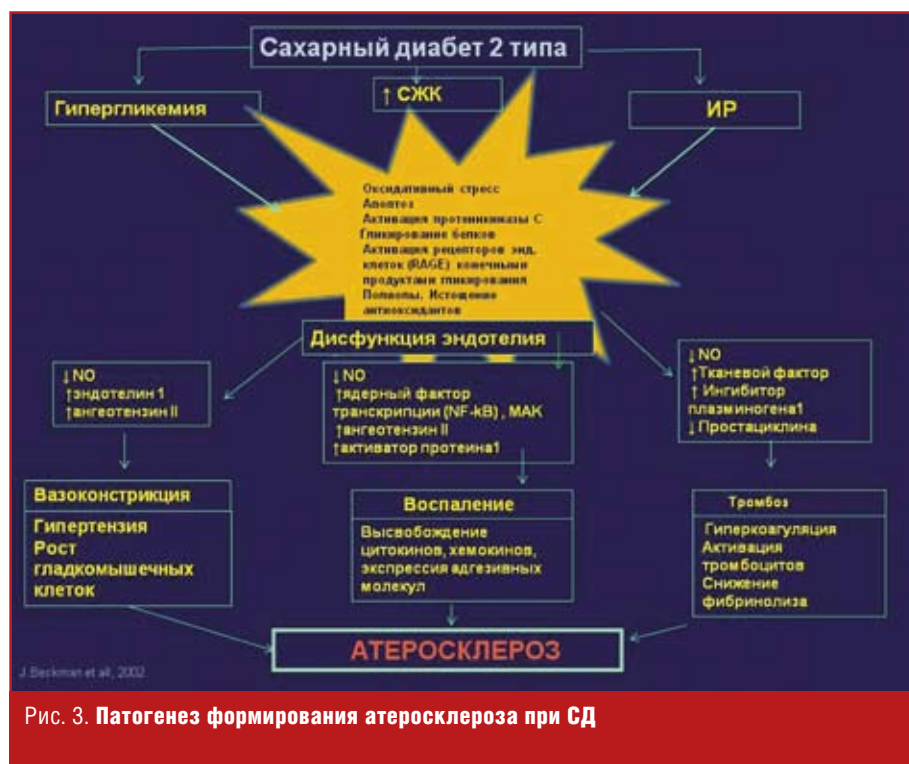


Рис. 3. Патогенез формирования атеросклероза при СД

связываются с печеночным «рецептором», в связи с чем длительно циркулируют в кровотоке и, подвергаясь окислению, захватываются моноцитами, дифференцировавшимися из макрофагов, во многом определяя судьбу атеросклеротической бляшки [17].

Таким образом, в патогенезе атеросклероза при СД основополагающее значение имеют гипергликемия, дислипидемия, инсулинорезистентность, запускающие каскад механизмов, приводящих к изменениям в стенке сосудов (рис. 3).

Каким же образом сегодня мы можем снизить частоту развития ССЗ при СД?

Из всего вышеизложенного становится понятным, что только через призму достижения целевого гликемического контроля, достижения целевых параметров уровня липидов, контроля АД, изменения стиля жизни пациента, причем одномоментного воздействия на все эти факторы, можно противостоять развитию и прогрессированию осложнений СД, включая ССЗ, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов.

Учитывая, что среди различных факторов риска ССЗ при СД 2-го типа, по данным UKPDS, первую позицию занимают ЛПНП, в этой статье нам прежде всего хотелось бы сосредоточить более пристальное внимание на гиполипидемической терапии пациентов с СД 2-го типа (табл. 2).

Дело еще и в том, что многие врачи-эндокринологи, при решении вопроса о назначении лечения пациенту с СД 2-го типа в амбулаторных условиях или на койке эндокринологического отделения, акцентируют свое внимание главным образом на оценке и коррекции гликемического контроля.

При этом, безусловно, обращается внимание на параметры липидного спектра, но чаще назначаются только препараты, направленные на коррекцию гликемии, и редко можно встретить назначение эндокринологом гиполипидемической терапии — главным образом, на уровне клинического эндокринологического отделения. На вопрос, с чем это связано, врачи отвечают, что это прерогатива врача-кардиолога, по крайней мере, в амбулаторных условиях.

Тогда возникает другой вопрос — почему сегодня, если СД 2-го типа приравнивается к ССЗ, врач-эндокринолог не может выписать рецепт на препарат, с одной стороны, снижающий уровень липидов, с другой стороны, обладающий множеством других положительных эффектов влияния на ССЗ, особенно в той ситуации, когда он видит по результатам обследования только начальные проявления атеросклероза, не говоря уже о предотвращении острого коронарного синдрома у пациентов с СД 2-го типа? В ряде случаев эндокринолог дает рекомендации по приему того или иного гиполипидемического

Таблица 2

Влияние различных факторов риска (ФР) на ССЗ при СД 2-го типа (данные UKPDS)

Позиция	Фактор риска	p
1	ЛПНП	< 0,0001
2	ЛПВП	< 0,001
3	HbA _{1c}	< 0,0022
4	САД	< 0,0065
5	Курение	< 0,056

Примечание: для пациентов, сопоставимых по возрасту и полу.

препарата по данным лабораторного обследования, но стартовая доза бывает небольшой, назначаются чаще препараты первой генерации, а дальнейшие рекомендации и рецепт на препарат пациент должен получить у терапевта. Всегда ли в этой ситуации пациент доходит до терапевта? К сожалению, при подобной практике только 22% пациентов с СД 2-го типа достигают целевых параметров липидов. Если же говорить о первичной профилактике атеросклероза в целом, то, помня о том, что заболевание развивается не в одночасье, а занимает довольно продолжительный период времени, можно сказать, с первых лет жизни человека, необходимо периодически проводить диспансерные осмотры с целью своевременного выявления патологических изменений. До 50% сердечно-сосудистых осложнений можно предотвратить, своевременно направляя усилия на первичную профилактику. Как известно, к препаратам первой линии, способствующим нормализации липидного спектра и реально снижающим смертность от ССЗ у пациентов с СД 2-го типа, относятся статины (ингибиторы гидроксиметил-коэнзим А-редуктазы). Статины внедрены в клиническую практику в 1990-х гг. и нашли широкое применение при различных заболеваниях. Ранее считали, что основное действие этих препаратов направлено на снижение продукции ХС печенью и активации рецепторов обратного захвата ЛПНП печенью. В последующем, по мере изучения статинов, в дополнение к их положительному влиянию на показатели липидного спектра (снижение уровня триглицеридов, повышение ХС ЛПВП) было установлено, что статины обладают уникальными плеiotропными эффектами (противовоспалительное, антиаритмическое, антитромботическое, мягкое гипотензивное, антиоксидантное и иммуностимулирующее, увеличе-

ние биодоступности оксида азота (NO), стабилизация нестабильной атеросклеротической бляшки, способность повышать эластичность артерий и функцию эндотелия), то есть они способны воздействовать на основные звенья патогенеза сердечно-сосудистых событий. Следует подчеркнуть, что плейотропные эффекты статинов могут проявляться как в ранний, так и в отдаленный период лечения. Например, плейотропное действие статинов при ОКС развивается уже с первых дней после их назначения, в то время как для стабилизации атеросклеротической бляшки, нередко формирующейся у пациентов с СД 2-го типа, требуется не менее 4–6 месяцев, а для частичного регресса атеросклеротической бляшки, подтвержденного ангиографически, требуется 2–3 года непрерывного лечения статинами [18–20]. Для того чтобы правильно назначить лечение и определиться в необходимой дозе статина, необходимо учитывать, к какой группе сердечно-сосудистого риска (ССР) относится конкретный пациент и каких целевых параметров липидного спектра необходимо достичь. СД 2-го типа уже сам по себе относится к группе высокого ССР, а в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек либо при их отсутствии, но при наличии одного или более факторов риска, либо при поражении органов мишеней — к группе очень высокого ССР. Целевые параметры липидов для пациентов СД 2-го типа представлены в табл. 3.

Статины назначают при уровне ХС ЛПНП, превышающем целевые значения, а у пациентов с СД 2-го типа с диагностированной ИБС независимо от их исходного уровня.

Залогом успеха как в первичной, так и вторичной профилактике ССЗ при СД 2-го типа служит высокая приверженность пациентов назначениям врача. Взаимопонимание и хороший длительный врачебный контакт способны повысить комплаентность пациентов и обеспечить эффективность терапии как статинами, так и добиться целевых результатов гликемического контроля, нормализации артериального давления и модификации образа жизни.

В последние годы сформировалась достаточно большая доказательная база, основанная на результатах, полученных при проведении крупных международных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, данных метаанализа, убедительно доказывающих эффек-

Целевые параметры липидов при СД 2-го типа

Таблица 3

Параметры	Целевые значения, ммоль/л	
	Мужчины	Женщины
Общий ХС	< 4,5	
ХС ЛПНП	< 2,5	
• при отсутствии ССЗ	< 1,8	
• при наличии ССЗ	< 1,8	
ХС ЛПВП	> 1,0	> 1,2
Триглицериды	< 1,7	

тивность статинов в снижении ССЗ и смертности у больных СД при первичной и вторичной профилактике: HPS, ASCOT-LLA, CARE, 4 S, LIPID, ALLHAT-LLT [23]. Одним из ключевых исследований статинов при сахарном диабете, включавших только пациентов с диабетом, является исследование CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), в котором сравнивали результаты лечения atorvastатином в дозе 10 мг/сут и плацебо больных СД 2-го типа с относительно низким уровнем ХС ЛПНП (максимальный предел включения — 4,14 ммоль/л) [21, 22]. У пациентов отсутствовали заболевания коронарных, мозговых или периферических сосудов, но им сопутствовал, по крайней мере, один из следующих признаков высокого риска: артериальная гипертензия, ретинопатия, альбуминурия, курение. Применение atorvastатина сопровождалось высокодоказательным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки на 37%, причем оно было одинаковым в подгруппах больных с исходным ХС ЛПНП выше и ниже среднего уровня 3,06 ммоль/л.

Результаты в группе atorvastатина оказались достоверно лучше в отношении таких компонентов первичной конечной точки, как острые коронарные события — уменьшение риска на 36%, инсульты — на 48%, реваскуляризации миокарда — на 31%. Исследование CARDS было прекращено почти за два года до намеченного срока в связи с очевидными преимуществами atorvastатина. В ряде исследований изучались возможные нефропротекторные свойства статинов [23, 24]. С целью сравнения нефропротективных эффектов розувастатина и atorvastатина было проведено два рандомизированных проспективных исследования PLANET I и PLANET II у пациентов с исходной умеренной протеинурией и гиперхолестеринемией. Протоколы исследований были идентичны. Различия

заключались в том, что в PLANET I включили 325 пациентов с СД 1-го и 2-го типа, а в PLANET II — лиц без СД — 220 пациентов. Уровень ХС ЛПНП при включении в исследования должен был превышать 2,35 ммоль/л, критерием протеинурии было отношение белок мочи/креатинин мочи 500–5000 мг/г. Больные рандомизированы в группы atorvastатина (целевая доза 80 мг/сут) и розувастатина (целевая доза 40 мг/сут). Первые 4 нед пациенты получали половину целевой дозы каждого препарата, затем переходили к лечению целевыми дозами. Продолжительность наблюдения составила 52 нед. Эффективность лечения оценивали по динамике отношения белок мочи/креатинин мочи [25].

У лиц с СД (PLANET I) atorvastатин достоверно уменьшил протеинурию на 15%, розувастатин не оказал на нее существенного влияния. У лиц без СД (PLANET II) atorvastатин уменьшал протеинурию и альбуминурию в среднем более чем на 20%, лечение розувастатином оказалось абсолютно неэффективным. Различное влияние оказывали изучаемые препараты и на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В группе, получавшей atorvastатин в дозе 80 мг/сут, отмечалось статистически незначимое уменьшение СКФ на 2 мл/мин/1,73 м², в группе, получавшей розувастатин в дозе 40 мг/сут, СКФ снизилась на 8 мл/мин/1,73 м², у лиц без СД уменьшение СКФ было статистически достоверным ($p < 0,05$). Значимых различий по частоте развития почечных осложнений между группами в исследовании PLANET II выявлено не было. Однако в PLANET I (больные с СД) частота развития почечных осложнений была значительно выше в группе розувастатина в дозе 40 мг/сут. Острая почечная недостаточность в группе розувастатина наблюдалась в 4,1% случаев, в группе atorvastатина — в 0,9% ($p < 0,05$). Удвоение сывороточного креатинина в группе atorvastати-

Показания к назначению статинов при сахарном диабете

Пациенты с СД очень высокого ССР	Пациенты с СД очень высокого ССР	Пациенты с СД высокого ССР	Пациенты с СД высокого ССР	Пациенты с СД высокого ССР
СД 2-го типа в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек и при их отсутствии, но при наличии одного или более ФР или при поражении органов-мишеней	СД 1-го типа в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, или при поражении органов-мишеней	СД 2-го типа при отсутствии ССЗ, заболеваний почек или ФР: назначение статинов всем пациентам в возрасте 18 лет и старше	СД 1-го типа при отсутствии ССЗ и заболеваний почек, но с ФР и микрососудистыми осложнениями: всем пациентам в возрасте от 18 лет и старше	СД 1-го типа при отсутствии ССЗ, заболеваний почек, ФР и микрососудистых осложнений: всем пациентам в возрасте 40 лет и старше
- Аторвастатин 40–80 мг/сут - Цель: ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л - Неопределенно долго - При уровне ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л — 20 мг/сут	- Аторвастатин 40–80 мг/сут - Цель: уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л - Неопределенно долго - При уровне ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л — 20 мг/сут	- Аторвастатин 20–80 мг/сут - Цель: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л - Неопределенно долго	- Аторвастатин 20–80 мг/сут - Цель: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л - Неопределенно долго	- Аторвастатин 20–80 мг/сут - Цель: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л - Неопределенно долго
Примечание: ФР — фактор риска.				

на не наблюдалось, в группе розувастатина отмечалось у 4,9% пациентов ($p < 0,01$). Таким образом, в исследованиях PLANET I и PLANET II терапия аторвастатином оказывала выраженный нефропротективный эффект, а терапия розувастатином, особенно в дозе 40 мг, оказалась не столь эффективной, а главное весьма небезопасной для пациентов с СД, нередко имеющих в анамнезе диабетическую нефропатию или изменения со стороны почек другого генеза.

В исследовании TNT CHD — DM (TNT in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes) оценивали эффективность терапии аторвастатином в суточной дозе 80 мг в снижении риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа [26, 27]. Пациенты (1501 человек) с СД 2-го типа и ИБС рандомизированы в две группы, в одной из которых назначали дозу 10 мг, в в другой — 80 мг аторвастатина. Интенсивная гиполипидемическая терапия 80 мг аторвастатином в сутки у больных с ИБС и СД 2-го типа достоверно снижала риск развития основных сердечно-сосудистых событий на 25% по сравнению с терапией аторвастатином в суточной дозе 10 мг.

Исследование PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators) включало 4162 пациента с острым коронарным синдромом (ОКС), которые были рандомизированы в группы аторвастатина 80 мг/сут и правастатина 40 мг/сут в течение 10 дней после манифестации ОКС. При анализе проведенного исследования выявлено, что частота наступления первич-

ной конечной точки (смерть от любой причины, инфаркт миокарда, реваскуляризация коронарных артерий и инсульт) в группе аторвастатина была на 16% меньше, чем в группе правастатина. За время наблюдения в группе правастатина средний уровень ХС ЛНП составил 2,46 ммоль/л и 1,6 ммоль/л в группе аторвастатина ($p < 0,001$). В заключении подчеркивается, что оригинальный аторвастатин является более эффективным гиполипидемическим препаратом, способствующим уменьшению риска повторных ишемических событий у пациентов с ОКС [28].

При назначении любых препаратов всегда остро стоит вопрос не только об их эффективности, но и о безопасности. На основании глубокого анализа многочисленных клинических исследований, данных метаанализов в отношении безопасности статинов, FDA (Федеральное управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США) в феврале 2012 г. внесло определенные поправки в аннотацию по использованию этой группы препаратов. Это касалось ограничения доз препаратов симвастатина и ловастатина, особенно в сочетании с другими препаратами, поскольку это может повысить риск развития изменений со стороны мышечной системы, выявляемых по повышению фермента креатинфосфокиназы выше уровня, равного 5-кратному превышению верхней границы нормы. Далее FDA считает, что перед назначением статинов действительно необходимо исследование трансаминаз печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)), однако в последующем мониторинг этих показателей

не столь рационален, в связи с очень редким неблагоприятным воздействием на печень. Терапию статинами следует прекратить, как указано в рекомендации, в случае явных клинических признаков поражения печени либо при выявлении гипербилирубинемии или желтухи.

Кроме того, FDA указывает на возможный риск ухудшения гликемического контроля у пациентов с СД, а также развития СД. Что касается ухудшения гликемического контроля у пациентов с СД (исследование PROVE-IT TIMI 22), то, как известно эндокринологам, на протяжении всей жизни пациентов приходится заниматься коррекцией углеводного обмена, и поэтому возможное некоторое его ухудшение на фоне применения аторвастатина или правастатина не представляется чем-то удручающим, против значительно большего положительного эффекта, в плане предотвращения фатальных сердечно-сосудистых событий. Что же касается новых случаев развития СД, то FDA опирается на исследование JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), в котором использование розувастатина в качестве первичной профилактики по сравнению с плацебо выявило СД 2-го типа у 27% пациентов. Исследование было досрочно остановлено из-за различности данных по частоте исходов сравниваемых групп, однако FDA одобрило применение розувастатина в качестве первичной профилактики ССЗ, но только в группе пациентов с высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка [29–32].

Совет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов



Липримар®
аторвастатин

моя жизнь в ваших руках

- **Снижает риск инфарктов, инсультов и обеспечивает достижение целевых значений липидного спектра у пациентов с ИБС^{1,2}**
- **Обладает оптимальным профилем безопасности во всем диапазоне доз³**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® (аторвастатин)²

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону); резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития, – возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевание печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и titруется с учетом исходного содержания ХС ЛПНП, целей терапии и индивидуального эффекта от проводимой терапии. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия

и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: стартовая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: стартовая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. **Побочное действие:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм, крапивница, кожный зуд, миалгия; миопатия: пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необычных болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг; 20 мг; 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

Липримар® – зарегистрированная торговая марка Pfizer Inc., Нью-Йорк, США.
Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Литература:
1. Lipitor (atorvastatin). Summary of Product Characteristics last updates on the eMC: 03/01/2012, <http://www.medicines.org.uk/EMC/>; loaded – 23.05.2011. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар®, Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009, Пер. удостовер. П. № 014014/01. 3. Newman C.B. et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14 236 Patients. Am J Cardiol 2006; 97:61–67.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



ЛП-12-06

Реклама

(ВНОК); Национального общества по изучению атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР); Национальной ассоциации по борьбе с инсультами (НАБИ) в 2011 г. вынес свое решение о применении статинов при лечении больных высокого и очень высокого ССР на примере оригинального препарата atorvastatina как одного из наиболее хорошо изученных и широко назначаемых статинов (табл. 4) [33].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что на современном этапе в своей практической работе мы руководствуемся клиническими рекомендациями, основанными на мощной доказательной базе. Это касается в равной степени как достижения целевого гликемического контроля, так и параметров целевого уровня липидов, контроля артериального давления.

Учитывая, что у пациентов с СД 2-го типа выявляются нарушения практически всех процессов метаболизма, в значительной степени повышающих риск развития ССЗ, то только посредством многофакторного управления всеми этими процессами с еще более активным использованием статинов будет возможным снизить смертность пациентов от сердечно-сосудистых событий и увеличить их качественно улучшенную продолжительность жизни. ■

Литература

1. Le C. D., Folsom A. R., Pankow J. S., Brancati F. L. Cardiovascular events diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction // *Circulation*. 2004; 109: 855–860.
2. Becker A., Bos G., de Vegt F. et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior Cardiovascular disease 10-year follow-up of the Hoorn Study // *Eur Heart*. 2003; 24: 1406–1413.
3. DeSousa C., Fonseca V. Therapeutic targets to reduce cardiovascular disease in type 2 diabetes // *Nat Rev Drug Discov*. 2009; 8: 361–367.
4. Campbell R. K., White J. R. Jr. More choices than ever before: emerging therapies for type 2 diabetes // *Diabetes Educ*. 2008; 34: 518–534.
5. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. 1999; 100: 1132–1133.
6. Malmberg K. et al. // *Circulation*. 2000; 102: 1014–1019.
7. Martin S., Kolb H., Schneider B. et al. Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose // *Diabetes Technol Ther*. 2009; 11 (4): 234–241.
8. Fox C. S., Coady S., Sorlie P. D. et al. The Framingham Heart Study. Increasing cardiovascular disease burden diabetes mellitus // *Circulation*. 2007; 115: 1544–1550.
9. Zaccardi F., Pitocco D., Ghirlanda G. Glycemic risk factors of vascular complications: the role of glycemic variability // *Diabetes Metab Res Rev*. 2009, Mar; 25 (3): 199–207.
10. DECODE Study Group // *Lancet*. 1999; 354: 617–621.
11. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998; 352: 854–865.
12. Kohnert K. D., Augstein P., Zander E. et al. Glycemic variability correlates strongly with postprandial beta-cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents // *Diabetes Care*. 2009, Jun; 32 (6): p. 1058–1062.
13. Демидова Т. Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2-го типа // *Фарматека*. 2010. № 16. С. 18–24.
14. Haffner S. M., Agostino R. J., Mykkanen L. et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Diabetes Care*. 1999; 22: 562–568.
15. Аметов А. С., Сокарева Е. В. Нарушения липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа и их коррекция // *РМЖ*. 2009, т. 17, № 24, с. 1586–1590.
16. Давыдов А. Л., Гороховская Г. Н. Постприандиальная гликемия и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом второго типа. М.: ИД Медпрактика-М. 2005, 52 с.
17. Перова Н. В., Метельская В. А. Метаболические нарушения в патогенезе атеросклероза и методы их коррекции. М., 2008.
18. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins // *Circulation*. 2004; 109 (23) (Suppl. 1): III39–43.
19. Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. N. et al. For the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195–2207.
20. Какорин С. В., Круглый Л. Б., Мкртумян А. М. Лечение острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом 2-го типа // *Эндокринология*. 2012, № 3, с. 60–67.
21. Colhoun H. M., Thomason M. J., Mackness M. I. et al. Design of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with Type 2 diabetes // *Diabet Med*. 2002; 19: 201–211.
22. Colhoun H. M., Betteridge D. L., Durrington P. N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) // *Lancet*. 2004; 364: 685–696.
23. Agarwal R., Curley T. M. Role of statins in chronic kidney disease // *Am J Med Sci*. 2005; 330: 69–81.
24. Mason J. C. The statins-therapeutic diversity in renal disease? // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14: 17–24.
25. Zeeuw D. De Different renal protective effects of atorvastatin and rosuvastatin in diabetic and non-diabetic renal patients with proteinuria. Results of the PLANET trials. 2010 European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.
26. LaRosa J. C., Grundy S. M., Waters D. D. et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N Engl J Med*. 2005; 352 (14): 1425–1435.
27. Newman C., Tsai J., Szarek M. et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients // *Am J Cardiology*. 2006; 97: 61–67.
28. Sabatine M. S., Wiviott S. D., Morrow D. A., McCabe C. H., Cannon C. P. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT TIMI 22 substudy // *Circulation*. 2004; 110 (Suppl 1): S834.
29. Ridker P. M., Fonseca F. A. H., Genest J. et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein // *Am J Cardiol*. 2007; 100: 1659–1664.
30. Rajpathak S. N., Kumbhani D. J., Crandall J., Barzilai N., Alderman M., Ridker P. M. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care*. 2009; 32 (10): 1924–1929.
31. Sukhija R., Prayaga S., Marashdeh M. et al. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients // *J Invest Med*. 2009; 57: 495–499.
32. FDA Drug Safety Communication: Important Safety Label Changes to Cholesterol-Lowering Statin Drugs. Press Release. Accessed February 28, 2012.
33. Conclusion Expert Society of Cardiology of the Russian Federation, Russian National Society of Atherosclerosis, Russian Society cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention to optimize statin therapy in clinical practice // *Rational Pharmacother Card*. 2011; 7 (1): 107–109. Russian (Заключение экспертов ВНОК, НОА, РОСОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике//РФК. 2011; 7 (1): 107–109.

Современные представления о влиянии сахарного диабета у детей на сердечно-сосудистую систему

Т. А. Полилова

М. С. Савенкова, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Смирнов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, продолжительность жизни, сердечно-сосудистые осложнения, миокардиодистрофия, артериальная гипертензия, кардиальная автономная нейропатия, диагностика, СМАД, ЭКГ, ультразвуковые методы диагностики.

По данным Международной диабетической федерации по состоянию на 2011 г. около 366 млн человек в мире больны сахарным диабетом (СД), среди них 3 млн россиян. Всемирная Организация Здравоохранения характеризует СД как эпидемию неинфекционного заболевания.

Эпидемиология СД у детей и подростков быстро меняется. Средний годовой темп прироста заболеваемости у детей по РФ в последние 5 лет составляет 2,8%, кроме того, наблюдается снижение возраста манифестации СД [1]. Хороший уход и квалифицированная врачебная помощь ребенку с СД предотвращает развитие многих осложнений, однако продолжительность жизни больных с СД, заболевших в детстве, остается ниже среднепопуляционной [2]. В среднем по РФ распространенность СД среди детей и подростков составляет 55–58, заболеваемость — 9–10, смертность — 0,04–0,08 случая на 100 тыс. детского населения [3]. В то время как смертность от острых осложнений СД (диабетических ком) сейчас не превышает 1%, на первый план выходит новая проблема — сердечно-сосудистые осложнения СД [4].

Возникающие у детей с СД кардиоваскулярные нарушения становятся основной причиной смертности взрос-

лых пациентов. Миокардиодистрофия в большинстве случаев приводит к развитию сердечной недостаточности, артериальная гипертензия (АГ) — к прогрессированию макро- и микро-сосудистых осложнений у этих больных. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия (ДКАН) играет главную роль в развитии внезапной сердечной смерти [2, 4, 5]. Важность изучения сердечно-сосудистых осложнений у детей с СД отмечают как отечественные, так и зарубежные авторы [2, 6]. На сегодняшний день существуют только единичные работы, посвященные данной проблеме у детей. Основная же масса представленных работ проводилась на взрослых пациентах, несмотря на то, что формирование осложнений начинается в детском возрасте, когда данные изменения еще обратимы и есть возможность предотвратить их прогрессирование. Также имеет место неоднозначная трактовка результатов исследований ввиду их малочисленности и отсутствия единой комплексной оценки всех звеньев патогенеза сердечно-сосудистых осложнений.

В современной литературе для обозначения поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при СД используются различные термины: «диабетическая кардиопатия», «диабетическая кардиомиопатия», «диабетическое сердце», «автономная нейропатия сердца», «кардиальная автономная нейропатия», «диабетическая микроангиопатия сердца», «специфи-

ческая диабетическая микроангиопатия сердца», «миокардиодистрофия», все это затрудняет правильное понимание патологического процесса [5, 7, 8].

Под «диабетической миокардиодистрофией» в отдельных публикациях понимают функциональное состояние миокарда у детей с СД при отсутствии специфических симптомов [2]. Другие авторы рассматривают «кардиальную автономную нейропатию» (КАН) как специфическое поражение сердца, выражающееся в нарушении сердечного ритма [8]. Сведения о распространенности КАН, миокардиодистрофии и АГ у детей с СД в отечественной педиатрии немногочисленны из-за отсутствия специфических клинических проявлений, субъективности симптоматики, небольшого количества жалоб и унифицированных рекомендаций по доклинической диагностике данных осложнений. При СД в детском возрасте распространенность диабетической миокардиодистрофии с нарушением парасимпатической иннервации сердца составляет 25% и симпатической — 9%; частота миокардиодистрофии с нарушением диастолической функции левого желудочка — 20% и систолической — 4,5% [2]. Частота АГ при СД у детей, по данным различных авторов, колеблется в пределах 10–30% [5, 9].

Основными патогенетическими механизмами, участвующими в развитии кардиоваскулярных нарушений при СД, являются диффузный генера-

лизированный патологический процесс, который поражает всю систему микроциркуляции, — микроангиопатия с нарушением метаболизма сердечной мышцы, изменение нервной регуляции сердца, развитие изменений в рамках кардиоренального синдрома и эндотелиальная дисфункция сосудов.

У больных СД нарушения функции миокарда могут выявляться при отсутствии атеросклеротических изменений. Диабетическая кардиомиопатия, или миокардиодистрофия, — это поражение сердца, независимо от атеросклеротического поражения коронарных сосудов. В основе данной патологии лежит изменение сосудов сердца в виде микроангиопатий, сопровождающееся нарушениями микроциркуляции с морфологическими и функциональными изменениями миокарда. Микроангиопатии при СД носят генерализованный характер. Процессы выраженного неферментативного гликозилирования белков, коллагена, компонентов свертывающей системы, гемоглобина и др. являются основными механизмами развития микроангиопатий, приводящих к образованию необратимых конечных продуктов гликозилирования. Кроме того, в патогенезе диабетической кардиопатии играет роль активизирующаяся система перекисного окисления липидов и ослабление антиоксидантной защиты, что вызывает накопление потенциально токсических продуктов промежуточных звеньев окисления свободных жирных кислот внутри миокардиоцитов и развитие патологических изменений в клетках миокарда [8]. Эти патогенетические механизмы вызывают энергетический дефицит миокардиоцитов, что способствует развитию функциональных и ультраструктурных изменений миокарда и является метаболической основой кардиомиопатии [5].

Исследование электрокардиограмм (ЭКГ) при СД выявили, что изменения не являются специфичными, но в 68–84% случаев наблюдаются чаще у детей, больных СД, по сравнению с общей популяцией [10]. При анализе показателей ЭКГ у детей с СД нарушения ритма были выявлены в 83% случаев, нарушения проводимости — в 24%, реполяризационные нарушения — в 40%. Изменения сердечного ритма наблюдались чаще и регистрировались в виде синусовой тахикардии (68%), нарушения процессов реполяризации (72%) с нали-

чием низковольтных комплексов QRS (16%) и признаками повышения электрической активности левого желудочка (21%), свидетельствующими о наличии обменно-дистрофических и электролитных изменений в миокарде [11]. В 47% случаев при СД у детей было выявлено удлинение интервала QT при кетоацидозе [10]. Известно, что удлинение интервала QT является маркером электрической нестабильности миокарда и предшественником развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Важное диагностическое значение для обнаружения ранних признаков миокардиодистрофии имеет доплерэхокардиография (ДЭхоКГ) с оценкой параметров центральной гемодинамики и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [12]. Было установлено, что среди детей, страдающих СД в возрасте от 1 до 5 лет, изменения касались диастолического наполнения ЛЖ (V_a) без изменения скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения (V_e) и увеличения соотношения V_e/V_a . Среди детей, страдающих СД более 5 лет, наблюдалось увеличение скорости потока в фазу позднего диастолического наполнения (V_a), то есть увеличение вклада предсердия в диастолическое наполнение левого желудочка, а также снижение V_e/V_a соответственно [6]. Выявленные изменения являются свидетельством напряжения механизмов адаптации ССС [5]. В качестве неспецифических проявлений при СД у детей на ДЭхоКГ были обнаружены малые аномалии развития структур сердца. В 25,9% случаев встречался пролапс митрального клапана, из них в 20,5% случаев — с регургитацией I степени, в 27,6% — дополнительные хорды, в 3,5% — пролапс трикуспидального клапана I степени [8].

Этот метод дает возможность авторам подтвердить, что развитие ДКАН у детей оказывало значительное влияние на диастолическую функцию сердечной мышцы больного сахарным диабетом ввиду того, что уменьшение парасимпатического влияния сопровождается усилением функции левого предсердия, а превалирование эффектов симпатического отдела вегетативной нервной системы способствует увеличению вклада предсердия в диастолическое наполнение левого желудочка, что стимулирует прогрессирование диастолической дисфункции по гипертрофическому типу [5].

Диабетическое сердце формируется как вследствие микрососудистого поражения, так и вследствие изменений нервной регуляции [9]. В норме функция сердца в основном находится под контролем парасимпатической нервной системы, а в периоды, когда требуется мобилизация энергии, функция контролируется соответствующим тонусом симпатической нервной системы. Эти обе системы осуществляют тонкую регуляцию и адаптацию сердечной мышцы к постоянно меняющимся условиям внутренней и внешней среды, быстро восстанавливая адекватное снабжение кислородом периферических тканей [4].

ДКАН усугубляет возможности адаптации ССС у этих больных. Патогенез данного осложнения до конца не изучен. При СД отмечается смешанное поражение нервов — как аксонов, так и миелиновых оболочек (демиелинизация). Известны две основные теории, которые объясняют механизм развития ДКАН: метаболическая, связанная с повреждающим действием хронической гипергликемии, гиперлипидемии и активацией полиолового пути окисления глюкозы, и гемодинамическая, связанная с нарушением микроциркуляции, микроангиопатией, хронической гипоксией нервных стволов [4, 8].

На доклинической стадии ДКАН использовали оценку вариабельности ритма сердца (ВРС) по данным холтеровского мониторирования (ХМ), ЭКГ и кардиоинтервалографии (КИГ) с применением компьютерных программ обработки результатов [9, 13]. Влияние СД на ВРС проявлялось по-разному у детей различных возрастных групп. У детей с СД младшего возраста параметры ВРС в среднем меньше, чем у здоровых детей, среди подростков — значения одинаковы. Ухудшение степени компенсации СД у детей и у подростков сопровождалось снижением общей ВРС в течение суток. У данной группы детей наблюдалась тенденция к вариабельности частоты сердечных сокращений в течение суток. При нарастании гликированного гемоглобина увеличивался процент участков ритмограммы с высокой ЧСС и уменьшался процент участков ритмограммы с низкой ЧСС [13]. Таким образом, в начальных стадиях формирования ДКАН у детей с СД выявляется снижение ВРС и развитие тахикардии, уменьшение циркадного ритма сердечных сокращений. Изменения на КИГ характеризуются снижением ВРС с рез-

ким увеличением индекса напряжения регуляторных систем (у 25% детей), что свидетельствует о парасимпатической недостаточности. При этом у 9% детей при высоком исходном напряжении регуляторных систем, обусловленном снижением парасимпатического тонуса, отмечаются признаки недостаточности симпатической активности, что свидетельствует об истощении компенсаторных механизмов адаптации ССС и прогрессировании формирования ДКАН [2]. У детей с СД с различными сосудистыми осложнениями выявляется гиперсимпатикотония в покое в 28,5% случаев, гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность (ВР) при проведении клинортогностической пробы (характеризует напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции ССС) — в 54,3% случаев, асимпатикотоническая ВР — в 10,9% случаев, что указывает на истощение механизмов адаптации. У детей с впервые выявленным СД наблюдались в покое гиперсимпатикотония — в 15,4% случаев, гиперсимпатикотоническая ВР — в 84,6%, асимпатикотоническая ВР не была выявлена [14]. Из этого следует, что необходимо исследовать вегетативный статус у детей с СД с целью раннего выявления возможных изменений и проведения своевременной их коррекции.

По результатам исследований ХМ ЭКГ были выявлены нарушения вегетативной регуляции ССС, являющиеся критериями для диагностики диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии. Так, общий средний, средний дневной и средний ночной показатели $rNNS50$ (процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мсек) были достоверно меньше у детей с длительностью заболевания более 5 лет, что свидетельствует о снижении чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям у детей с большей длительностью сахарного диабета. Общий средний, средний дневной и средний ночной интервал $rMSSD$ (квадратный корень суммы разностей последовательных интервалов RR) также были достоверно меньше у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет [5]. Данные изменения указывали на появление ригидности сердечного ритма у детей с длительностью сахарного диабета более 5 лет и о повышении роли симпатического отдела вегета-

тивной нервной системы в регуляции деятельности ССС.

Прослежена связь между нарушением автономной регуляции ССС при СД и АГ в популяционных исследованиях. Вызванное парасимпатической дисфункцией, особенно на ранних стадиях формирования, повышение активности симпатического отдела нервной системы является фактором развития АГ. При СД у взрослых происходят циркадные изменения вариабельности артериального давления (АД) [11].

Определенное значение в клинической практике и научных исследованиях приобретает метод амбулаторного суточного мониторирования АД (СМАД), т. к. однократные случайные измерения АД не могут дать полного представления о характере АГ и уровне АД ночью. При этом отдельные показатели суточного профиля более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней, чем традиционные разовые измерения АД. Такие показатели, как средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь, вариабельность АД, перегрузка давлением (индекс времени гипертензии САД, ДАД, за сутки, день и ночь), степень ночного снижения САД и ДАД, имеют большое значение для дальнейшего прогноза [11, 15].

При суточной регистрации АД у детей с СД было выявлено отсутствие полноценного снижения САД и ДАД в ночные часы, что может рассматриваться как предиктор формирующейся АГ у больных с большим стажем СД вследствие истощения резервов депрессорных систем и повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы [11]. Аналогичные данные были получены при изучении циркадных изменений вариабельности АД детей с СД: выявлено достоверное увеличение коэффициента вариабельности САД и ДАД [5, 15].

Таким образом, особенностью АГ при СД 1-го типа, связанной с автономной нейропатией, является ортостатическая гипотензия, вызванная дефицитом симпатической регуляции, что в свою очередь может приводить к гиподиагностике АГ у больных СД.

Причиной АГ при СД является также активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), причем появление АГ у пациентов с СД свидетельствует о развитии диабетической нефропатии (ДН); увеличение

частоты гипертензии наблюдается по мере нарастания тяжести поражения почек. Частота ДН у больных СД зависит от длительности заболевания. У детей при длительности СД менее 5 лет вероятность развития ДН минимальна и регистрируется в единичных случаях, у детей, страдающих СД 5–10 лет, ДН выявляется в 37%, а свыше 10 лет — у 60% обследованных. В развитии сердечно-сосудистой патологии за последние 10 лет активно обсуждается роль поражения почек. В связи с этим появился термин — «кардиоренальный синдром». В развитии нефрокардиального синдрома при СД у детей играет важную роль почечная РААС. Гиперактивность РААС характеризуется избыточной секрецией сильного вазоактивного пептида — ангиотензина II. Механизмы патогенного действия ангиотензина II обусловлены его мощным вазоконстрикторным действием и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. Артериальная гипертензия при СД — прямое следствие гиперактивации почечной РААС. Повышение АД при СД обычно можно наблюдать на стадии ДН. При этом показатели гемодинамики при СД могут меняться еще до развития явной ДН, на стадии микроальбуминурии (МАУ) и даже при нормальной экскреции альбумина с мочой (НАУ). К развитию этих изменений имеет отношение дисфункция ВНС.

Некоторые исследователи считают, что для больных СД без ДН изменения системной гемодинамики нехарактерны. АГ развивается у 20% больных СД на стадии МАУ, у 50–70% — на стадии протеинурии (ПУ) и у 70–100% — на стадии хронической почечной недостаточности [16]. При этом взаимосвязь между суточными профилями гемодинамики и стадией ДН может быть обусловлена нарушением вегетативной регуляции работы ССС, вызванной КАН. Автономная нейропатия диагностируется у 38,1% больных с НАУ, у 60,8% — с МАУ и 88,8% — с протеинурией (ПУ). Снижение активности парасимпатического отдела ВНС, способствуя нарушению суточного ритма АД, создает дополнительную нагрузку на ССС и может вызвать развитие патологии почек, которая в свою очередь усугубляет АГ [4].

По данным СМАД общая частота АГ при СМАД составляет 22,6% — при НАУ, 47,5% — при МАУ и 91,7% при — ПУ [4]. Из этого следует, что АГ являет-

ся важным фактором риска поражения почек и присутствует на самых ранних стадиях развития ДН [4, 16].

Особенностью суточного ритма гемодинамики при СД является уменьшение степени ночного снижения АД [4, 5]. Среди больных СД при НАУ — 33% относятся к лицам с остаточным снижением АД в ночные часы («non-dipper»), при МАУ — 58%, а число лиц с нормальным профилем АД («dipper») — 23%. На стадиях ПУ и ХПН профиль «dipper» отсутствует, а доминируют лица с ночным повышением АД («night-peaker») — 37% и 60% соответственно [8].

В последние годы пристальное внимание исследователей обращено к изучению состояния эндотелиальных клеток сосудов не только как клеток-мишеней, страдающих при развитии различных заболеваний, но и как мощного эндокринного органа, способного продуцировать биологически активные вещества (БАВ). Эндотелиальные клетки (крупных и мелких сосудов) являются инсулиннезависимыми клетками. Таким образом, при гипергликемии глюкоза беспрепятственно может проникать в эти клетки, вызывая тем самым ряд патологических биохимических процессов внутри самих клеток, что и является причиной развития дисфункции эндотелия. При длительной дислипидемии, а также воздействии различных цитокинов, в избытке циркулирующих в крови при СД, сосудистый эндотелий также страдает. Все это способствует дисфункции эндотелия и выбросу БАВ, нарушающих нормальное функционирование органа и инициацию и прогрессирование диабетических микро- и макроангиопатий. Вазоактивные факторы (ангиотензин II, эндотелин-1 и эндотелиальный фактор релаксации — оксид азота (NO)), вырабатываемые эндотелием, принимают непосредственное участие в регуляции тонуса сосудов, внутрисосудистой коагуляции, процессах атерогенеза, регуляции роста и пролиферации клеток, различных иммунологических реакциях. В исследованиях последних лет показано, что снижение биологической активности NO способствует повреждению миокарда из-за действия свободных радикалов, образующихся из катехоламинов, а также путем индукции гипертрофии и выделения факторов роста, что обуславливает повышенное отложение коллагена в миокарде [16].

С развитием ультразвуковых технологий в последнее десятилетие стало возможным неинвазивное обнаружение не только атеросклеротических бляшек, но и ранних атеросклеротических изменений сосудистой стенки общих сонных артерий — утолщения комплекса интима-медиа. А. Slyper в обзоре, посвященном ультразвуковым исследованиям сосудистой стенки в педиатрии, резюмирует, что, по данным исследований, у детей с СД 1-го типа выявляется увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий уже на ранних этапах СД [17].

Морфологические исследования сердца и сосудов, проведенные у умерших детей с впервые выявленным СД, обнаружили очаговый кардиосклероз, умеренную лимфоидную инфильтрацию миокарда, периваскулярный склероз в желудочках, интерстициальный продуктивный миокардит. Эти изменения выявили почти у 50% больных. При гистологическом исследовании отложение липидов на стенках сосудов визуализировались в 27,7% случаев, диабетическая ангиопатия — в 66,6%. Это подтверждает возможность развития диабетической ангиопатии, как аутоиммунного процесса, задолго до манифестации СД [18].

Итак, трудности ранней диагностики, профилактики и лечения ССС у детей с СД обуславливают необходимость дальнейшей разработки и внедрения в практическую деятельность врачей-эндокринологов и педиатров новых функционально-диагностических методов исследования. ■

Литература

1. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Шербачева Л. Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум Паблишинг. 2002. 392 с.
2. Алимova И. Л., Козлова Л. В., Сухоруков В. С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 1-го типа у детей и их коррекция // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. Т. 49. № 4. С. 24–29.
3. Шербачева Л. Н., Ширяева Т. Ю., Суцлов Ю. И., Кураева Т. Л. Сахарный диабет 1-го типа у детей Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность // Проблемы эндокринологии. 2007. № 2. С. 24–29.
4. Дедов И. И., Петеркова В. А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг. 2006. 600 с.
5. Дианов О. А., Гусаев С. Ф., Иванов Д. А., Яковлев Б. Н. Кардиоваскулярные нарушения у детей при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2005. № 4. С. 40–44.

6. Karavanaki K., Kazianis G., Konstantopoulos I. et al. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with type 1 diabetes mellitus: the importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate // J Endocrinol Invest. 2008. Apr; 31 (4). P. 289–296.
7. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.
8. Чернышева Ю. А. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2005. 145 с.
9. Алимova И. Л., Козлова Л. В. Роль кардиальной автономной нейропатии в нарушении циркадного профиля АД при сахарном диабете 1-го типа у детей // Сибирский медицинский журнал. 2005. № 3. С. 75.
10. Kuppermann N., Park J., Glatzer K. et al. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children // Arch Pediatr Adolesc Med. 2008. Jun; 162 (6). P. 544–549.
11. Ледяев М. Я., Сафанеева Т. А., Жуков Б. И. Значение суточного мониторирования артериального давления у детей в ранней диагностике артериальной гипертензии // Актуальные вопросы педиатрии, перинатологии и репродуктологии. 2006. № 3. С. 178–182.
12. Иванов Д. А., Гусаев С. Ф., Дианов О. А. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка как раннее проявление миокардиодистрофии у детей с сахарным диабетом // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С. 85.
13. Логачев М. Ф., Созыкина М. А., Рябыкина Г. В. и др. Влияние состояния компенсации и продолжительности сахарного диабета 1-го типа на вариабельность ритма сердца у детей и подростков // Педиатрия. 2006. № 2. С. 29–35.
14. Пересецкая О. В., Козлова Л. В. Состояние адаптации у детей с сахарным диабетом 1-го типа // Вестник СГМУ. 2001. С. 108–109.
15. Sun Hee Lee, Jae Hyun Kim, Min Jae Kang, Young Ah Lee, Sei Won Yang, Choong Ho Shin. Implications of Nocturnal Hypertension in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes // Diabetes Care. 2011, October; 34 (10): P. 2180–2185.
16. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 239 с.
17. Slyper A. What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment // J. Clin. Endocrinol. & Metabol. 2004. 89 (7). P. 3089–3095.
18. Родионова Е. М. Клиника, течение и исходы осложнений острого диабетического кетоацидоза у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999. С. 95–96, 98–99, 102–103, 106.

Проблемные вопросы диагностики и лечения пролактином

Ф. А. Насыбуллина

Г. Р. Вагапова, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АН РТ

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Ключевые слова: пролактиномы, макропролактин, Ноок-эффект, резистентность.

Пролактиномы составляют до 40–50% всех аденом гипофиза и до 80% функционирующих аденом гипофиза [1]. По данным аутопсии, клинически бессимптомные аденомы гипофиза встречаются у 1,5–26,7% лиц, из них 42% представлено пролактиномами. Распространенность пролактином варьирует от 100 до 755 случаев на 1 млн взрослого населения, заболеваемость колеблется от 6 до 10 новых случаев на 1 млн населения в год. Наиболее часто заболевание встречается в возрасте от 20 до 50 лет, соотношение мужчин и женщин среди пациентов составляет 1:10, для больных старше 50 лет указанная зависимость от пола исчезает [2]. У женщин чаще диагностируются микропролактиномы (59%), у мужчин — макропролактиномы (71%) на стадии средних (от 26 до 35 мм) и больших (от 36 до 59 мм в диаметре) опухолей с развитием неврологических нарушений [3]. Предполагается, что размеры аденом гипофиза и агрессивность их роста определяются не столько длительностью заболевания на момент его диагностики, сколько заложенным в них пролиферативным потенциалом. Было показано, что маркеры митотической активности Ki-67 и PCNA (proliferating cell nuclear antigen), ответственные за степень клеточной пролиферации, статистически значимо повышены у мужчин с макропролактиномами по сравнению с женщинами [1].

В подавляющем большинстве случаев пролактиномы являются спора-

дическим заболеванием. В части случаев они могут развиваться в составе синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1). При синдроме МЭН-1 пролактиномы составляют до 30% аденом гипофиза и характеризуются более агрессивным клиническим течением, по сравнению со спорадическими опухолями [4]. В ряде случаев пролактиномы могут развиваться в рамках синдрома семейных изолированных аденом гипофиза (Familial isolated pituitary adenomas, FIPA), на долю которого приходится до 5% от всех опухолей гипофиза [4]. Синдром FIPA — это аутосомно-доминантное заболевание с неполной пенетрантностью гена AIP (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene), относящегося к генам-супрессорам опухолеобразования. Его мутации идентифицированы у 20% семей с FIPA, сопровождаются развитием гормон роста- и пролактин-секретирующих аденом гипофиза, которые диагностируются в молодом возрасте, характеризуются большими размерами, агрессивным клиническим течением и резистентностью к терапии агонистами дофаминовых рецепторов (АДР) [5].

Клиническая картина заболевания

Основные клинические проявления пролактином можно разделить на две категории: это признаки, обусловленные гиперпролактинемией (гиперпролактинемический гипогонадизм и сексуальная дисфункция, психоэмоциональные расстройства и эндокринно-обменные нарушения) и неврологические симптомы, вызванные экспансией опухоли в расположенные рядом структуры головного мозга.

Неврологическая симптоматика может проявляться в виде головных болей, чаще постоянного характера, не связанных с величиной артериального давления. Патогенез головных болей может быть обусловлен давлением опухоли на диафрагму турецкого седла, иннервируемую тройничным нервом либо распространением опухоли в кавернозные синусы, с воздействием на I и II ветви тройничного нерва, имеющие в своем составе чувствительные волокна. При супраселлярном распространении опухоли с компрессией перекреста зрительных нервов могут развиваться зрительные нарушения различной степени выраженности: от снижения цветоощущения до гемианопсии и потери зрения. Битемпоральные скотомы диагностируют при типичном расположении хиазмы, при ее передней девиации наблюдается выпадение медиального или латерального полей зрения обоих глаз, при задней — выпадение всех полей зрения одного глаза. Распространение опухоли в кавернозные синусы приводит к развитию глазодвигательных нарушений, обусловленных поражением III, IV, V, VI пар черепных нервов, что клинически проявляется в виде офтальмоплегии, диплопии, птоза. Нейропатия второй ветви тройничного нерва может стать причиной болевых ощущений кожи области нижнего века, латерального угла глаза, верхней части щеки, крыльев носа, верхней губы без нарушения функции мимических мышц. При интраселлярном распространении опухоли с разрушением дна турецкого седла возникает риск назоликвореи. В ряде случаев возможно развитие острого геморрагического инфаркта гипофиза, что сопровождается вне-

запной интенсивной головной болью, тошнотой, рвотой, офтальмоплегией, острой гипопизарной недостаточностью, нарушением или потерей сознания, менингеальными симптомами [6].

Психоэмоциональные расстройства, связанные с гиперпролактинемией, проявляются астенией, частыми изменениями настроения с тенденцией к гипотимии, сужением круга интересов, психонегативными нарушениями, замедлением ассоциативного процесса, нарушениями памяти и внимания [3].

Комплекс эндокринно-обменных нарушений, обусловленных гиперпролактинемией, включает: инсулинорезистентность, ожирение, патологические изменения липидного обмена и метаболизма костной ткани. Избыточная масса тела и ожирение I степени встречаются у 30% пациентов, вне зависимости от формы заболевания, в то время как ожирение II и III степени при пролактинемах развивается вдвое чаще, чем при идиопатической гиперпролактинемии. Гиперпролактинемическая дислипидемия характеризуется повышением атерогенных фракций липидов. Нарушение метаболизма костной ткани проявляется снижением минеральной плотности кости до 3,8% в год с развитием остеопении или остеопороза, даже в отсутствие гипогонадизма [6].

Классическая клиническая картина гиперпролактинемии у женщин фертильного возраста включает сочетание нарушений менструального цикла, ановуляции и галактореи, которые наблюдаются у 15–20%, 40% и 30–80% пациенток соответственно [6]. Нарушения менструального цикла могут проявляться в виде первичной или вторичной аменореи, олигогипоменореи, реже — полименореи и метроррагии, недостаточности желтого тела. У части женщин менструальный цикл может не нарушаться, но быть ановуляторным. До 30% случаев женского бесплодия обусловлено гиперпролактинемией, в 70% наблюдений имеется сочетание бесплодия и галактореи. У части женщин аменорея протекает без галактореи, поскольку хроническая гиперпролактинемия может вызвать снижение концентрации эстрогенов в сыворотке крови ниже уровня, необходимого для обеспечения лактации. Другие клинические симптомы гиперпролактинемического гипогонадизма

у женщин включают в себя снижение либидо, утрату смазки влагалища, диспареунию [7].

Высокий уровень пролактина (ПРЛ) в сыворотке крови вызывает стимуляцию секреции и нарушение метаболизма надпочечниковых андрогенов, что проявляется повышением уровней дегидроэпиандростерона и дегидроэпиандростерон-сульфата у 40% больных с гиперпролактинемией и приводит к развитию клиники гиперандрогении (гирсутизму и акне). При длительно существующей гиперпролактинемии возможно формирование вторичного синдрома поликистозных яичников с повышением уровня яичниковых андрогенов. При этом гирсутизм и акне наблюдаются у меньшего количества женщин (20–25%) из-за снижения активности 5-альфа-редуктазы и нарушения конверсии тестостерона в дигидротестостерон. Наличие четких клинических признаков гиперпролактинемии у пациенток репродуктивного возраста способствуют более ранней диагностике заболевания по сравнению с женщинами, вступившими в период менопаузы [6].

У мужчин хроническая гиперпролактинемия сопровождается снижением уровня тестостерона и нарушением его конверсии в дигидротестостерон вследствие блокады фермента 5-альфа-редуктазы высокими концентрациями ПРЛ. Снижение образования дигидротестостерона является причиной появления клинических признаков гипогонадизма у больных с нормальным уровнем свободного тестостерона. Известно, что гиперпролактинемия вызывает нарушение сперматогенеза и секреторной функции предстательной железы. Однако в некоторых случаях наблюдается отсутствие прямой корреляции между уровнем ПРЛ и качеством спермы, что может быть связано с феноменом макропролактинемии. Клинические проявления гиперпролактинемического гипогонадизма у мужчин включают: снижение или отсутствие либидо и потенции (50–85%), бесплодие вследствие олигоспермии (3–15%), гинекомастию (6–23%), галакторею (0,5–8%), внешние проявления гипогонадизма в виде недостаточного развития вторичных половых признаков (2–21%) [7]. Поскольку перечисленные симптомы не являются строго специфичными для гиперпролактинемии, заболевание на протяжении

многих лет может оставаться нераспознанным.

Диагностика

В связи с тем, что секреция ПРЛ подчиняется циркадным суточным ритмам (максимальная выработка гормона отмечается во время ночного сна, минимальная — в утреннее время), забор крови следует проводить в 8–9 часов утра. Поскольку у женщин выработка ПРЛ может варьировать в зависимости от фазы менструального цикла (повышение в пределах нормальных значений в перiovуляторный период и в лютеиновую фазу), забор крови рекомендуется проводить в начале первой фазы цикла. При выявлении умеренной гиперпролактинемии целесообразно проведение троекратных исследований гормона. Функциональные пробы (с тиреолиберинном, леводопой, домперидоном, метоклопрамидом и др.) в настоящее время не используют из-за их низкой информативности [2].

Необходимо дифференцировать физиологическую, патологическую и фармакологическую гиперпролактинемию.

Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается при приеме белковой пищи, гипогликемии, во время сна, психологического стресса, хирургических вмешательств, острых состояний, физической нагрузки, акта сосания, при половом акте у женщин, во второй фазе менструального цикла, во время беременности, родов и лактации, у новорожденных — в течение первой недели жизни и т.д. Предполагается, что указанные состояния приводят к повышению уровня ПРЛ в результате воздействия многочисленных пролактинстимулирующих факторов, но не снижения гипоталамической продукции ДА [7].

У пациентов с почечной недостаточностью может наблюдаться умеренная гиперпролактинемия, вызванная снижением элиминации ПРЛ и нарушением центральной регуляции секреции гормона. Дефицит тиреоидных гормонов при некомпенсированном первичном гипотиреозе может стать причиной гиперпролактинемии вследствие повышения продукции тиреолиберина и ПРЛ по механизму отрицательной обратной связи [7]. Длительное и некомпенсированное течение гипотиреоза может вызвать гиперплазию лактотрофов и тиреотрофов гипофиза. Заместительная терапия левоти-

роксинам приводит к нормализации уровня ПРЛ и размеров гипофиза.

У пациентов с большими опухолями гипоталамо-гипофизарной зоны (гормонально-неактивными аденомами гипофиза, краниофарингиомами, менингиомами и т. д.) может обнаруживаться гиперпролактинемия вследствие повреждения дофаминергических нейронов ножки гипофиза с нарушением транспорта дофамина к лактотрофам аденогипофиза. Аналогичные нарушения транспорта дофамина могут наблюдаться у пациентов, перенесших лучевую терапию по поводу опухолей гипоталамо-гипофизарной области.

К лекарственным препаратам, способным вызвать фармакологическую гиперпролактинемия, относятся: 1) ингибиторы рецепторов дофамина — нейролептики из групп фенотиазида, бутирофенона, тиоксантена, бензамидов (сульпирид), дифенилбутилпиперидина, противорвотные средства (домперидон, метоклопрамид); 2) истощающие запасы дофамина — резерпин; 3) ингибиторы синтеза дофамина — метилдопа, карбидопа, леводопа, бенсеразид; 4) тормозящие метаболизм дофамина и его секрецию в срединном возвышении — агонисты μ -опиоидных рецепторов; опиаты, морфин, героин, кокаин, спирадоллин; 5) антагонисты H_2 -рецепторов гистамина — циметидин, ранитидин, фамотидин; 6) трициклические антидепрессанты, ингибиторы захвата моноаминоксидазы — амитриптилин, Анафранил, доксепин, Мелипрамин, Аурорикс (моклобемид); 7) гормональные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов; 8) стимуляторы серотонинергической системы — амфетамины, галлюциногены, моклобемид, дезипрамин, пароксетин; 9) антагонисты ионов кальция — верапамил [7, 8].

Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия обычно ассоциируется с подъемом уровня ПРЛ от 25 до 100 мг/л (525–2100 мМЕ/л), однако метоклопрамид, рисперидон и фенотиазины могут приводить к повышению концентрации ПРЛ более 200 мг/л (4200 мМЕ/л) [3, 7]. У 20–30% женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов, может отмечаться умеренное повышение уровня ПРЛ. У большинства пациентов медикаментозная гиперпролактинемия протекает бессимптомно,

однако у части женщин может наблюдаться галакторея и аменорея, у мужчин — снижение либидо и эректильная дисфункция. При бессимптомных медикаментозных гиперпролактинемиях назначения терапии не требуется. Если лекарственное средство, вызвавшее повышение уровня ПРЛ, не может быть отменено или заменено, но пациенты имеют симптомы гипогонадизма или низкую плотность костной ткани, необходимо рассмотреть вопрос о назначении заместительной гормональной терапии либо АДР [7].

При подозрении на медикаментозную гиперпролактинемия рекомендуется определить уровень ПРЛ через 3 дня после прекращения приема препарата или его замены на альтернативное лекарственное средство. Прерывание приема или замена психотропных препаратов, ставших причиной гиперпролактинемии, а также решение вопроса о возможности назначения АДР должны проводиться лечащим психоневрологом.

Ошибки в дифференциальной диагностике синдрома гиперпролактинемии бывают обусловлены плохо собранным анамнезом и (или) лабораторными артефактами. При пролактиномах степень повышения ПРЛ, как правило, коррелирует с размерами опухоли. Диагноз пролактиномы может быть ошибочно установлен больным гормонально-неактивными макроаденомами, сопровождающимися умеренной гиперпролактинемией вследствие повреждения дофаминергических нейронов ножки гипофиза. Это состояние нужно дифференцировать с феноменом Ноок-эффекта, который выражается в ложном занижении показателей ПРЛ при чрезмерно высоких концентрациях гормона в сыворотке крови. Подозрение на присутствие Ноок-эффекта должно возникнуть при выявлении макроаденомы с выраженной клиникой гиперпролактинемии на фоне умеренного повышения уровня ПРЛ. Для определения истинных значений гормона и исключения Ноок-эффекта необходимо повторить анализ после разведения образца сыворотки 1:100 [2, 3, 7].

В противоположной ситуации, когда на фоне высоких значений ПРЛ отсутствуют характерные клинические симптомы гиперпролактинемии, возникают показания для определения уровня макропролактина. С помощью существующих лабораторных тест-

систем определяется общее количество ПРЛ, которое в норме на 85% состоит из низкомолекулярной (биологически активной) формы гормона и на 15% — из полимерных молекул с низкой биологической активностью. При повышении доли полимерной формы ПРЛ более 60% констатируется феномен макропролактинемии. Феномен макропролактинемии выявляется в 40% случаев гиперпролактинемии, из них 20% составляют пролактиномы. Пациенты с макропролактинемией могут иметь отдельные симптомы, характерные для гиперпролактинемии, например галакторею (в 20% случаев), нарушения менструальной функции (45%) [7, 8].

При подтверждении стойкой гиперпролактинемии необходимо проведение нейровизуализации. Методом выбора является магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. Применение контрастного усиления при микроаденомах гипофиза обусловлено их лучшей визуализацией в структуре контрастированного гипофиза, при макроаденомах — необходимостью определения степени их инвазии в кавернозные синусы и рядом лежащие структуры головного мозга. При больших и гигантских пролактиномах с инфраселлярным распространением необходимо проведение мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии для исключения деструкции костей основания черепа и риска развития назоливореи. При выявлении макроаденомы необходимо проведение нейроофтальмологического обследования, включающего периметрию на цвета и оценку функции глазодвигательных нервов.

Лечение

В настоящее время основным методом терапии пролактином является медикаментозный, при неэффективности которого применяется хирургическое или лучевое лечение либо комбинация нескольких методов.

Главные цели, которые ставятся в процессе консервативного лечения пролактином, это: контроль уровня ПРЛ и связанных с ним эндокринно-обменных нарушений; контроль размеров опухоли с целью восстановления дефектов полей зрения и функции черепно-мозговых нервов; сохранение или улучшение остаточной функции гипофиза; предотвращение вероят-

ности рецидива и прогрессирования болезни.

При микропролактиномах коррекция эндокринно-обменных нарушений имеет большее клиническое значение, чем контроль над размером опухоли, поскольку микроаденомы связаны с низким риском продолженного роста. Макропролактиномы, напротив, представляют опасность в плане развития и прогрессирования неврологических осложнений, поэтому предотвращение дальнейшего роста опухоли или сокращение ее размеров становится более важной задачей по сравнению с лечением гипогонадизма.

В настоящее время на фармацевтическом рынке России представлены две группы АДР — препараты бромокриптина и каберголина. Бромокриптин помимо дофаминовых рецепторов 1-го и 2-го типа способен связываться с альфа-1-адренорецепторами и серотониновыми рецепторами центральной нервной системы и периферических тканей, что объясняет высокую частоту побочных эффектов, возникающих на фоне приема препарата. Каберголин является синтетическим производным эрголина и по своей химической структуре близок к бромокриптину. В отличие от бромокриптина, он обладает способностью к избирательному взаимодействию с дофаминовыми рецепторами 2-го типа на лактотрофах, что обуславливает его высокую эффективность в отношении нормализации уровня ПРЛ и контроля размеров аденомы при низкой частоте нежелательных побочных явлений [2, 7].

При выявлении феномена макропролактинемии дозировка АДР должна рассчитываться по уровню мономерного ПРЛ. В период подбора оптимальной дозы препарата уровень ПРЛ должен измеряться ежемесячно, после достижения нормопролактинемии — 1 раз в 3–6 месяцев. Оптимальной считается доза препарата позволяющая, наряду с контролем размеров опухоли и уровня ПРЛ, ликвидировать клинические проявления гипогонадизма [7].

У большинства пациентов, получающих медикаментозную терапию в общепринятых дозах, достигается нормализация уровня ПРЛ и сокращение размеров аденомы. Для оценки степени ремиссии заболевания возможна плановая отмена АДР сроком на 1–2 месяца 1 раз в 2 года под кон-

тролем уровня ПРЛ и клинической симптоматики. В большинстве случаев медикаментозная терапия пролактином назначается на длительный срок до 2 и более лет.

Важной клинической проблемой лечения пролактином является резистентность к АДР, которая может быть связана со снижением аффинности и количества D₂-рецепторов в аденоме. Резистентность к АДР включает в себя отсутствие нормализации уровня ПРЛ и невозможность достижения 50% уменьшения размеров опухоли на фоне приема максимально допустимых доз препаратов [1–3]. Дискордантный ответ на лечение в виде уменьшения размеров аденомы без снижения уровня ПРЛ или в виде нормализации концентрации гормона без положительной динамики размеров опухоли расценивается как частичная резистентность к АДР. Сохранение клинических проявлений гипогонадизма на фоне нормализации уровня ПРЛ также является проявлением частичной резистентности к терапии. Возможно формирование поздней резистентности к АДР через несколько лет их эффективного приема, которое требует исключения малигнизации аденомы [2, 6, 7].

Тактика ведения пациентов с резистентностью к медикаментозной терапии включает увеличение дозы АДР, либо назначение альтернативного АДР, либо выбор другого метода лечения (хирургического или лучевого). Резистентность к бромокриптину наблюдается в 24% случаев, к каберголину — в 11%. В 80–85% случаев пролактиномы, резистентные к бромокриптину, являются чувствительными к каберголину, что объясняется более высокой аффинностью каберголина к сайтам связывания дофамина и более медленной элиминацией препарата из гипофиза. Однако пролактиномы, резистентные к бромокриптину, требуют назначения более высоких доз каберголина. Большинство пациентов быстро реагируют на повышение дозы препарата, у 5% — наблюдается постепенное снижение уровня ПРЛ в ответ на каждое повышение дозы. Больные, нуждающиеся в назначении высоких доз АДР на продолжительный период времени, имеют риск поражения клапанов сердца, что требует проведения эхокардиографии в динамике [7].

Показаниями для хирургического лечения пролактином служат: апо-

плексия гипофиза с тяжелой степенью выраженности зрительных нарушений; отсутствие эффекта от медикаментозной терапии; абсолютная непереносимость АДР; продолжающийся рост опухоли во время беременности, резистентный к возобновлению приема АДР [3, 7]. Методом выбора является трансфеноидальная хирургия, краниотомия используется в редких случаях, когда удаление опухоли другим доступом не представляется возможным.

Лучевая терапия рассматривается как дополнительный метод при неэффективности или невозможности использования других способов лечения. В настоящее время применяется радиохирургия, преимуществом которой является возможность высокоточного, мощного облучения с минимальной вероятностью повреждения лежащих рядом структур головного мозга. Проведение радиохирургии допустимо при размерах аденомы от 4 до 18–22 мм с минимальным расстоянием до перекреста зрительных нервов от 2–3 мм. До достижения эффекта от радиохирургии (до 1–2 лет) показано продолжение приема АДР. Оценка эффективности радиохирургии может быть затруднена в случае развития персистирующей гиперпролактинемии как следствия лучевого воздействия [8]. ■

Литература

1. Antonio Ciccarelli, Adrian F. Daly and Albert Beckers. The Epidemiology of Prolactinomas // Pituitary. 2010. Vol. 8, № 1, p. 3–6.
2. Colao A. The prolactinoma // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009. Vol. 23, p. 575–596.
3. Дедов И. И. Клиническая нейроэндокринология. М.: 2010, с. 109–137.
4. Wieten E. A., Bouw E. A., Claassen E. A. et al. The prevalence of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in Familial Isolated Pituitary Adenomas // Erasmus Journal of Medicine. 2010, v. 1, p. 56–59.
5. Beckers A., Daly A. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas // Eur. J. Endocrinol. 2007, v. 157 (4), p. 371–382.
6. Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Дзеранова Л. К., Вакс В. В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей, М.: 2007. 56 с.
7. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An endocrine society clinical practice guideline, 2011.
8. Donadio F., Barbieri A., Angioni R. et al. Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features // Eur. J. Clin. Invest. 2007, v. 37, p. 552–557.

Таблица

Сравнение методов естественной контрацепции*

Метод	Характеристика метода	Индекс Перла
Температурный метод	Измерение базальной температуры и ведение графика	0,8–3
Цервикальный метод (метод Биллинга)	Наблюдения за изменением влагалищных выделений	15
Симптомтермальный метод	Сочетает в себе температурный и цервикальный методы	0,3
Календарный метод	Определение фертильного периода женщины и воздержание от секса в этот период	9–40
Измерение уровня гормонов с помощью специального теста	Измерение концентрации ЛГ и ФСГ в утренней моче	5–6
Прерванный половой акт	Мужчина извлекает половой член из влагалища прежде, чем у него произойдет эякуляция	4–18
Метод лактационной аменореи (МЛА)	Контрацептивный эффект грудного вскармливания в течение 6 месяцев после рождения ребенка (можно рассчитывать на его эффективность только при соблюдении всех условий кормления, эффективность постепенно снижается после родов)	2–3

* А. Л. Вёрткин, М. М. Сонова, А. С. Скотников, А. В. Носова. Комбинированная оральная контрацепция // Лечащий Врач. 2012. № 3.

Таблица

Сравнение методов барьерной контрацепции*

Метод	Характеристика метода	Индекс Перла
Мужской презерватив	Чехол из тонкой резины (чаще латекса), надеваемый на пенис, в котором остается сперма после эякуляции	2–12
Женский презерватив	Вставляемая во влагалище трубка из полиуретана или латекса; защищает от ВИЧ и ЗППП	5–25
Диафрагма	Препятствует проникновению сперматозоидов в матку	6–20
Маточный колпачок	Колпачок из латекса или силикона, прикрывающий шейку матки; более надежен при одновременном использовании спермицидов	9–20

* А. Л. Вёрткин, М. М. Сонова, А. С. Скотников, А. В. Носова. Комбинированная оральная контрацепция // Лечащий Врач. 2012. № 3.

Таблица

Сравнение методов химической, внутриматочной и хирургической контрацепции*

Метод	Характеристика метода	Индекс Перла
Аэрозоли, кремы, свечи и т. д.	Вводятся во влагалище непосредственно перед половым актом (таблетки и свечи — за 10–15 минут до него)	3–21
Медьсодержащая внутриматочная спираль	Внутриматочный контрацептив, представляющий собой небольшое приспособление из пластика с медью	0,9–3
Вазэктомия (стерилизация мужчины)	Несложная хирургическая процедура: блокируются или пересекаются семявыносящие протоки, что предотвращает попадание сперматозоидов в эякулят	0,4
Стерилизация женщины	Более сложная операция, блокируется проходимость фаллопиевых труб	0,01–0,1

* А. Л. Вёрткин, М. М. Сонова, А. С. Скотников, А. В. Носова. Комбинированная оральная контрацепция // Лечащий Врач. 2012. № 3.

Таблица

Сравнение методов гормональной контрацепции по индексу Перла*

Метод	Характеристика метода	Индекс Перла
Комбинированные оральные контрацептивы	Содержат эстроген и прогестаген	0,1–0,9
Мини-пили	Содержат только прогестаген	0,5–3
Гормональные инъекции	Внутримышечные инъекции каждые 3 месяца; содержат прогестаген	0,3–1,4
Норплант	Вставляемые под кожу имплантаты; содержат левоноргестрел	0,08–0,09
Гормональное кольцо НоваРинг	Гибкое контрацептивное вагинальное кольцо; содержит эстроген и прогестаген	< 1; 0,4–0,65
Гормональный пластырь Евра	Тонкий пластырь; гормоны всасываются через кожу и попадают в системный кровоток	0,4–0,9
Гормональная внутриматочная система Мирена	Содержит левоноргестрел, который при высвобождении действует местно в полости матки и почти не попадает в системный кровоток	0,1–0,5
Экстренная контрацепция	Контрацептивные мероприятия проводятся после незащищенного полового акта; не путать с медикаментозным абортom	1–5

* А. Л. Вёрткин, М. М. Сонова, А. С. Скотников, А. В. Носова. Комбинированная оральная контрацепция // Лечащий Врач. 2012. № 3.

Лечение инфекций нижних мочевых путей у женщин, обусловленных женской гипоспадией

Т. И. Деревянко, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Рыжков, доктор медицинских наук, профессор

Э. В. Рыжкова

О. Н. Шабунина

С. И. Шульженко

ИПДО ГБОУ ВПО СтГМА, Ставрополь

Ключевые слова: инфекция нижних мочевых путей, урогенитальные инфекции, хронический рецидивирующий цистит, женская гипоспадия, эктопия наружного отверстия уретры.

Общезвестно, что пациентки с острой и хронической инфекцией нижних мочевых путей весьма часто обращаются не только к урологу, но и к врачам-терапевтам амбулаторной сети. К заболеваниям, вызванным инфекцией нижних мочевых путей, относятся острый и хронический цистит. В настоящее время хронический цистит у женщин является весьма актуальной проблемой. Это одно из наиболее распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы, которое характеризуется длительным рецидивирующим течением, приводит к снижению работоспособности и качества жизни пациенток.

Цистит является полиэтиологическим заболеванием. По классификации, предложенной О.Б.Лораном (1999 г.), хронический цистит подразделяется на следующие виды:

1. Хронический латентный цистит.
2. Собственно хронический цистит (персистирующий).
3. Интерстициальный цистит.

В России ежегодно диагностируется до 36 миллионов случаев заболевания.

У 50% девочек и 21% женщин хронический цистит сопровождается вульвитом или вульвовагинитом. Хронический вульвовагинит в сочетании с нефроурологической патологией, по данным М.С.Шушуновой, имеет место у 42,2% больных. У 66,7% женщин с вульвовагинитом в моче обнаружены те же микроорганизмы, что и во влагалище.

Как правило, возбудители хронической рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей проникают в мочевой пузырь различными путями: восходящим (уретральный) — из мочеиспускательного канала, из аногенитальной области; нисходящим — из почки и верхних мочевых путей; лимфогенным — из соседних тазовых органов. Восходящий путь проникновения инфекции в мочевой пузырь у женщин встречается наиболее часто.

Почему же женщины болеют циститом чаще, чем мужчины? Факторами, обуславливающими более частое развитие цистита у больных женского пола по сравнению с мужчинами [2], являются анатомические особенности мочеиспускательного канала у женщин — его короткая длина и близкое расположение к анальному отверстию и влагалищу, которые могут быть потенциальными источниками уропатогенных микроорганизмов.

Причины острой и хронической инфекции нижних мочевых путей у женщин довольно многочисленны и разнообразны. Это и аномалии развития урогенетальной области, и воспалительные заболевания верхних мочевых путей и органов репродуктивной системы, и различная органическая и обструктивная урологическая патология, клиническим симптомом которой и следствием является инфекция нижних мочевых путей. В данной работе особое внимание уделено достаточно распространенной и, несмотря на это, весьма редко диагностируемой причине инфекции нижних мочевых путей — женской гипоспадии. Женская гипоспадия часто является одной

из причин рецидивирующих циститов. Возбудителями воспалительного процесса в мочевом пузыре в данном случае, кроме аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий, могут быть такие урогенитальные инфекции, как *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* в сочетании с кишечной палочкой и другими грамотрицательными бактериями. Под нашим наблюдением находились 82 пациентки в возрасте от 16 до 58 лет с женской гипоспадией в виде эктопии наружного отверстия уретры в область преддверия влагалища и передней стенки влагалища, которая диагностировалась с помощью методики О’Доннел-Хиршхорна. Все они страдали хроническими рецидивирующими циститами. Идентификация урогенитальной инфекции проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) содержимого наружного отверстия уретры и влагалища. У всех пациенток первый эпизод острого цистита в анамнезе совпал с началом половой жизни. В дальнейшем обострения хронического цистита, как правило, совпадали со сменой полового партнера или увеличением интенсивности половой жизни. Наружное отверстие уретры при женской гипоспадии расположено аномально, нередко у входа во влагалище или на его передней стенке. Таким образом, вся влагалищная флора ретроградно через меатус и укороченную уретру мигрирует в мочевой пузырь, являясь пусковым механизмом хронического рецидивирующего цистита. При хроническом рецидивирующем цистите и эктопии наружного отверстия уретры (женской гипоспадии) рекомен-

дуются оперативное лечение с периперационной противовоспалительной терапией антибиотиком широкого спектра действия, применяемого в периперационном периоде и адекватно воздействующим на грамотрицательную флору и урогенитальную инфекцию, являющуюся этиологическим фактором инфекции нижних мочевых путей у женщин.

Материалы и методы исследования

Мы наблюдали 82 пациентки женского пола в возрасте от 16 до 58 лет, страдающих рецидивирующим хроническим циститом. Все они получали консервативную терапию. Длительность заболевания составила от 1 года до 28 лет. У всех пациенток начало заболевания совпало с началом половой жизни, а обострения возникали после полового акта. У всех больных была выявлена влагалищная эктопия наружного отверстия уретры и наличие хронической инфекции нижних мочевых путей. В 78 (95%) случаях у больных отмечалась врожденная аномалия в виде эктопии наружного отверстия уретры и хронический рецидивирующий цистит в течение многих лет. У 4 (5%) пациенток возникновение явлений хронического рецидивирующего цистита, регулярно обостряющегося после полового акта, было диагностировано после родов через естественные родовые пути. Роды осложнились разрывами и образованием рубцовых тканей, находящихся близко к наружному отверстию уретры. В результате этого наружное отверстие уретры было фиксировано к передней стенке влагалища и определялась его влагалищная эктопия.

Все пациентки отмечали обострения и рецидивы хронического цистита с увеличением интенсивности и частоты половой жизни.

План обследования пациенток включал в себя анализ жалоб и анамнез заболевания с уточнением дебюта цистита и его связи с началом половой жизни, выявление взаимосвязи обострений хронического цистита с интенсивностью половой жизни, а также наличия урогенитальных инфекций.

При заборе материала из цервикального канала и наружного отверстия уретры, а также в анализе мочи методом ПЦР определялись следующие урогенитальные инфекции: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, а также грамотрицательная аэробная и анаэробная условно-

патогенная микрофлора. Проводилось также микроскопическое и бактериологическое исследование содержимого влагалища для определения присутствия *Trichomonas vaginalis*, грибов рода *Candida*, *Gardnerella vaginalis*.

Лейкоцитурия была установлена у всех обследуемых женщин. У 72 (89%) женщин фертильного возраста, активно живущих половой жизнью, при молекулярно-биологическом исследовании мочи было выявлено наличие влагалищной условно-патогенной микрофлоры и инфекционных агентов в клинически значимых титрах: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* в сочетании с кишечной палочкой и другими грамотрицательными бактериями. Патогенная микрофлора мочи, уретры и соскоба из влагалища, как правило, была идентичной и являлась этиологической причиной хронического рецидивирующего цистита.

Бактериурия, представленная кишечной палочкой *E. coli*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella* и *Proteus mirabilis* без сочетания с патогенной микрофлорой влагалища присутствовала у 18 (22%) больных с эктопией наружного отверстия уретры.



Рис. Фотография пробы О'Доннел-Хиршхорна. Два пальца введены во влагалище. Наружное отверстие уретры стало зиять и сместилось к входу во влагалище, на его переднюю стенку

Всем пациенткам для подтверждения диагноза эктопии наружного отверстия уретры выполнялось пальцевое исследование по методике О'Доннел-Хиршхорна (рис.), что позволяло выявить геминуретральные спайки, приводящие к интравагинальному смещению и зиянию наружного отверстия уретры. При коитусе влагалищная эктопия наружного отверстия уретры способствует инфицированию нижних мочевых путей у женщин.

Доказанная связь влагалищной эктопии наружного отверстия уретры с рецидивирующим течением хрониче-



Зофлокс

офлоксацин



Ключ к лечению острых и хронических инфекций!

Оптимальная фармакокинетика

Широкий антибактериальный спектр

Бактерицидный эффект



«Реклама»



ского цистита диктует необходимость оперативного вмешательства в виде транспозиции дистального отверстия уретры и миатуса в типичное место [2]. Пациенткам с диагностированной женской гипоспадией выполнялось хирургическое лечение: транспозиция наружного отверстия уретры и ее дистального отдела в типичное место по методике, предложенной М. Ю. Гвоздевым, О. Б. Лораном, Л. М. Гуминым, В. В. Дьяковым.

Хирургическое лечение выполнялось в плановом порядке после предварительной санации области наружного отверстия уретры и влагалища, учитывая спектр выявленных возбудителей урогенитальных инфекций, способствующих развитию хронического рецидивирующего цистита.

Все наблюдаемые пациентки были разделены нами на две группы.

Первая группа (30 человек) — больные, которым в периоперационном и раннем послеоперационном периоде проводилась активная антибиотикопрофилактика воспалительных послеоперационных осложнений препаратом Зофлоркс (офлоксацин) по схеме 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней в сочетании с последующей уроантисептической и симптоматической терапией.

Вторую группу составили 22 женщины, у которых хирургическое лечение по той же методике не сопровождалось по тем или иным объективным причинам активной противовоспалительной профилактикой послеоперационных воспалительных реакций. У этих больных применялась уроантисептическая и симптоматическая терапия, стандартная для послеоперационного периода.

Препарат Зофлоркс (офлоксацин) был выбран в качестве периоперационной и послеоперационной антибиотикопрофилактики, благодаря его следующим свойствам:

- 1) широкий антибактериальный спектр действия и наличие бактерицидного эффекта в отношении основных возбудителей урогенитальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей;
- 2) высокий уровень биодоступности (95%), быстрое достижение С_{max} в плазме крови (1–2 ч), что обуславливает быстрый антибактериальный эффект;
- 3) концентрации препарата в крови превышают МПК 90 (минимальную подавляющую концентрацию для 90% исследованных штаммов) для многих

возбудителей инфекций мочеполового тракта;

- 4) препарат достигает бактерицидных концентраций в моче и тканях органов мочевыводящих путей, так как в неизменном виде выводится почками (до 90%);
- 5) бактерицидный эффект препарата в моче не зависит от pH среды;
- 6) Зофлоркс характеризуется хорошей переносимостью пациентами, низкой частотой развития побочных эффектов и достаточной комплаентностью.

Результаты и их обсуждение

Все пациентки наблюдались в течение 4 лет после оперативного лечения. Все 30 пациенток, перенесших хирургическое лечение в виде транспозиции наружного отверстия уретры с активной антибиотикопрофилактикой воспалительных послеоперационных осложнений препаратом Зофлоркс (офлоксацин) по схеме 400 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней в сочетании с последующей уроантисептической и симптоматической терапией, за весь период активного наблюдения не отмечали рецидивов хронического цистита. Эта группа больных была полностью удовлетворена качеством мочеиспускания, в контрольных анализах мочи методом ПЦР патологических возбудителей урогенитальной инфекции не было выявлено. В ближайшем и отдаленном периодах наблюдения ни у одной пациентки не было отмечено обострений хронического цистита. Транспозированный периферический отдел уретры и меатус сохраняются в месте пересадки, кровоснабжение их не нарушено, диаметр не изменен, обострения хронического цистита и дизурии не отмечалось.

У 9 пациенток второй группы отмечались разрастания соединительной ткани в виде тонких рубцов послеоперационной области, фиксирующих и подтягивающих меатус к месту значального атипичного расположения. Кроме того, у 4 пациенток второй группы в отдаленном послеоперационном периоде возник рецидив хронического цистита, в связи с чем был проведен повторный курс противомикробной и противовоспалительной терапии, так как при исследовании мочи у этих больных был выявлен патогенный возбудитель инфекции — *Ureaplasma urealyticum* в количестве более 10⁴ КОЕ/мл, аналогичный влагалищной флоре данных пациенток.

Выводы

Причиной развития хронического цистита с рецидивирующим течением у женщин нередко являются нарушения анатомического строения и аномалии развития урогенитальной области. Женская гипоспадия в виде эктопии наружного отверстия уретры — одна из причин хронического рецидивирующего цистита, этиологическим фактором которого является урогенитальная инфекция в сочетании с анаэробными грамотрицательными и грамположительными бактериями, ретроградно попадающая в уретру и мочевой пузырь из влагалища. В данном случае радикальным методом лечения хронического цистита является оперативное лечение — транспозиция дистального отдела уретры и ее наружного отверстия в типичное место.

Для улучшения результатов данной пластической операции целесообразно в периоперационном периоде проводить профилактику воспалительных осложнений данного состояния противовоспалительным препаратом, обладающим оптимальной фармакокинетикой и бактерицидной активностью в отношении основных возбудителей инфекций нижних мочевых путей у женщин. Это является адекватной профилактикой возникновения рецидивов хронического цистита в послеоперационном периоде. Вышеописанное исследование позволяет рассматривать Зофлоркс (офлоксацин) как препарат выбора при лечении острого и хронического цистита и препарат выбора периоперационной антибиотикопрофилактики воспалительных осложнений операции. ■

Литература

1. Гвоздев М. Ю., Лоран О. Б., Гумин Л. М., Дьяков В. В. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин // Урология. 2000. № 3. С. 24–27.
2. Руководство по урологии: в 3-х т. / Под ред. Н. А. Лопаткина. М.: Медицина, 1998.
3. Уварова Е. В., Султанова Ф. Ш. Влагалище как микрорексисема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы) // Consilium Medicum. Гинекология. 2002. Т. 4. № 4. С. 189–195.
4. Деревянко И. М., Деревянко Т. И., Рыжков В. В. Эктопия уретры у женщин // Медицинская газета. 2003. № 96–97. С. 11.
5. Гвоздев М. Ю., Лоран О. Б., Гумин Л. М., Дьяков В. В. Транспозиция дистального отдела уретры в оперативном лечении рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей у женщин // Урология. 2000. 33. С. 24–27.

Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом

Т. Е. Белокриницкая, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Тарбаева, кандидат медицинских наук

А. Ю. Трубицына

Н. Н. Чарторижская, кандидат медицинских наук

К. Г. Шаповалов, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО ЧГМА МЗ РФ, Чита

Ключевые слова: грипп A(H1N1)2009, материнская смертность, «едва не умершие» беременные, пневмония, противовирусная терапия, комбинированная антибактериальная терапия, респираторная поддержка.

При зарегистрированных ранее пандемиях гриппа в 1918 и 1957 гг. среди беременных отмечалась более высокая заболеваемость и смертность в сравнении с остальной популяцией женского населения [1, 2]. Из 1350 описанных случаев гриппа у беременных женщин во время пандемии гриппа 1918 г. летальность составила 27% [1]. В Миннесоте во время пандемии гриппа 1957 г. половина умерших женщин репродуктивного возраста были беременными [2].

В 2009 г. материнская смертность (МС) в РФ от гриппа и его осложнений составила 83 случая (15,8% от общего показателя), а в таких странах, как Азербайджан, Армения, Молдавия, Украина, в структуре МС грипп составил 30–44% [3].

Забайкальский регион одним из первых вступил в пандемию гриппа A(H1N1)2009, и эпидемиологическая ситуация в крае расценивалась как одна из критических в России. По официальной информации, общее число заболевших пандемическим и сезонным гриппом в крае составило 128 463 человека, или 11,8% от общей численности населения. При этом каждый четвертый случай — это беременная женщина. Всего за период пандемии в Забайкальском крае переболело 2394 беременных женщин, что составило 28% от общего количества беременных, состоявших на учете [4].

Грипп у беременных протекал тяжелее и в 2,5 раза чаще осложнялся пневмониями (9,4% против 3,8% случаев в популяции). Из числа пациенток с вирус-А(H1N1)-ассоциированными пневмониями 8,89% (20/225) находились в состоянии крайней степени тяжести, 91,11% (205/225) — в тяжелом. Несмотря на соблюдение рекомендаций CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Центры по контролю и профилактике заболеваний США) и Всемирной Организации Здравоохранения (2009 г.), на пике эпидемии МС по краю составила 0,36% (3 случая) [5]. На основе клинического анализа летальных случаев распоряжением Министерства здравоохранения Забайкальского края № 976 от 29.10.09 г. «О госпитализации беременных и рожениц с ОРВИ, гриппом и пневмониями на период эпидемического подъема» проведено перепрофилирование коек ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы для лечения беременных женщин с осложненными формами гриппа и ОРВИ и их родоразрешения. Более того, был разработан «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных», после внедрения которого в крае материнских летальных исходов не было [6]. В настоящее время особенности эпидемиологии, клинического течения, исходов гриппа A(H1N1)2009 служат объектом пристального внимания. Анализ случаев МС и акушерских случаев, едва не завершившихся летальным исходом («near miss», «несостоявшаяся смерть») — предмет систематического изучения в большинстве развитых и в значительном числе развивающихся стран [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей гриппа A(H1N1)2009 у погибших женщин и в случаях, едва не закончившихся летальным исходом («near miss»).

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 121 беременная женщина.

Первую группу составили 3 умерших, у которых прижизненно в назофарингеальных образцах и посмертно в биологических тканях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружены антитела к вирусу A(H1N1)2009.

Во вторую группу вошли 18 беременных женщин и родильниц г. Читы и Забайкальского края, находившихся на лечении в ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы и «Краевой перинатальный центр» в период с 1 ноября по 31 декабря 2009 года, перенесших тяжелый пандемический грипп и «едва не умерших» («near miss») от пневмонии. У 61,1% (11/18) из них грипп подтвержден вирусологически, посредством определения РНК вируса гриппа A(H1N1)2009 в носоглоточных смывах методом ПЦР. У 38,9% (7/18) — вирусологические исследования не проводились или проводились позднее чем через 4 дня от момента заболевания, однако при этом все заболевшие имели сходные симптомы и клинические проявления и контактировали с членами семьи и/или коллегами на работе с подтвержденным гриппом A(H1N1)2009.

Группу сравнения составили 100 беременных и родильниц со среднетяжелым

Таблица 1

Отношение шансов тяжелой и неосложненной форм гриппа по триместрам гестации

Группы	Триместры			Отношение шансов		
	I, частота абс./отн.	II, частота абс./отн.	III, частота абс./отн.	ОШ ¹ (95% ДИ)	ОШ ² (95% ДИ)	ОШ ³ (95% ДИ)
Тяжелый грипп, n = 18	0,05 1/5,6%	0,44 8/44,4%	0,5 9/50%	10 (9–11)	8,8 (7,8–9,8)	0,9 (0,3–1,5)
Неосложненный грипп, n = 100	0,08 8/8%	0,5 50/50%	0,42 42/42%	5 (4,8–5,2)	6,2 (6–6,4)	1,25 (1,24–1,26)

Примечание: ОШ¹ — отношение шансов между третьим и первым триместром; ОШ² — отношение шансов между вторым и первым триместром; ОШ³ — отношение шансов между вторым и третьим триместром; ДИ — доверительный интервал; n — общее число пациентов.

течением гриппа (неосложненными формами). Анализу подвергнуты амбулаторные карты, обменно-уведомительные карты беременных, истории болезни, родов и протоколы патологоанатомических исследований.

Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовались критерий χ^2 (при необходимости применялась поправка Йетса). Значения считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Относительный риск воздействия оценивали по отношению шансов (ОШ). ОШ = 1 означало, что риск отсутствует; ОШ > 1 указывало на повышенный риск, а ОШ < 1 — на пониженный риск. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95\%$ [8].

Результаты исследования

Средний возраст умерших в период пандемии гриппа 2009 г. в Забайкалье женщин составил $38,8 \pm 2,1$ года, умерших беременных — 24,6 года (28, 24, 22 года). Длительность заболевания составила $12,0 \pm 1,0$ суток (от 8 до 16 суток), длительность пребывания в стационаре от 5 до 11 койко-дней, в среднем $8,3 \pm 0,8$ койко-дней. Во всех случаях обращению за медицинской помощью предшествовало самолечение. Сведений о вакцинации от сезонного гриппа ни у одной из умерших не имелось. Обращает на себя внимание позднее обращение за медицинской помощью и запоздалая госпитализация (более 5 суток от начала заболевания).

В клинической картине независимо от срока болезни на первом плане отмечены явления дыхательной недостаточности, резко выраженный синдром интоксикации. Заболевание у всех пациенток начиналось бурно, с озноба, повышения температуры тела, головной боли. Гипертермия до $38-40^\circ\text{C}$ с ознобом наблюдалась у всех больных. Синдром интоксикации характеризовался своими крайними проявлениями: рвота, менингеальные явления, возбуждение, судороги, сонливость, спутанное сознание. В дальнейшем явления дыха-

тельной недостаточности нарастали, прогрессировала одышка, резко выраженный цианоз слизистых оболочек кожи, акроцианоз. Всех больных беспокоил сухой кашель, боли за грудиной. Геморрагический синдром проявлялся как в острой, так и в более поздних стадиях течения страдания, наблюдалось кровохарканье, легочное, носовое кровотечение, геморрагии на коже. Изменения со стороны сердца проявлялись тахикардией, падением артериального давления, вплоть до коллапса, глухостью тонов сердца, аритмией, болями в области сердца. При рентгенографическом исследовании изменения в легких носили однотипный характер в виде усиления сосудистого рисунка, массивных «облаковидных» инфильтратов по всем легочным полям обоих легких, расширения корней легких. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась от нескольких часов до четырех суток. Осложнения легочной реанимацией зарегистрированы в 2 случаях (ларинготрахеобронхит). В 2 случаях была выполнена трахеостомия.

Смерть беременных наступила в среднем на $8,3 \pm 3,05$ дня от момента госпитализации (5-й (1/3), 9-й (1/3) и 11-й (1/3) дни). Сроки гестации у умерших приходились на II и III триместр: 24–25 недель (1/3) и 31–32 недели (2/3).

Во всех случаях морфологически верифицирована вирусно-бактериальная пневмония, в этиологии которой играли роль *Staphylococcus aureus* (2/3) и *Streptococcus pneumoniae* (1/3). Учитывая сочетание с бактериальной коинфекцией, следует отметить, что пневмония носила гнойно-геморрагический характер.

При аутопсиях и последующем патоморфологическом исследовании отмечены макро- и микроскопические признаки тяжелой полиорганной недостаточности: дыхательной, церебральной, сердечно-сосудистой, печеночной, почечной, плацентарной. Во всех наблюдениях в легких выявлена морфологическая картина диффузного альвеолярного поражения или острого респи-

раторного дистресс-синдрома взрослых. Поражение альвеолярного эпителия носило субтотальный или тотальный характер, что обусловило характерную клиническую картину в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности на ранних сроках заболевания. У всех умерших женщин выявлен отек головного мозга, диапедезные кровоизлияния в белом веществе головного мозга, субарахноидальные симметричные очаговые кровоизлияния в лобно-теменных долях, то есть степень нарушения гемодинамики была напрямую связана со степенью тяжести клинической картины. Повреждения сердца представлены расстройствами кровообращения в виде субэпикардиальных кровоизлияний, выраженность которых в значительной мере зависела от перенесенных реанимационных мероприятий, в частности, массажа сердца, и в 2 случаях выявлен миокардит. Печень и почки были увеличены в размерах и массе с напряженными капсулами. Основным морфологическим субстратом острой почечной недостаточности явился острый тубулярный некроз (в 2 случаях — миоглобинурийный на фоне рабдомиолиза).

Сочетанные и сопутствующие заболевания имелись во всех случаях: от одной до трех нозологических единиц. У погибших от пандемического гриппа беременных выявлено ожирение II–III степени (3/3), патология щитовидной железы (нетоксический коллоидный зоб) (2/3), заболевания почек (субтотальный нефросклероз, в анамнезе — эклампсия, солитарная киста почки) (2/3). Во всех летальных случаях отмечено сочетание нескольких факторов риска (ожирение, патология почек и щитовидной железы) и непосредственной причиной смерти явился инфекционно-токсический шок с галиновой пневмопатией.

Средний возраст беременных, «едва не умерших» от вирусно-бактериальной пневмонии на фоне гриппа А(H1N1)2009, составил 23,4 года (95% ДИ 16,5–34,4 года) и был сопоставим с таковым группы больных с неослож-

ненным течением гриппа 25,9 (95% ДИ 17,9–32,1).

Удельный вес женщин, «едва не умерших» от гриппа в III триместре, составил 50% (9/18), среди больных неосложненными формами гриппа на долю III триместра пришлось 42% (42/100). Во II триместре доля беременных первой группы составила 44,4% (8/18), второй группы — 50% (50/100). Одна беременная (5,6%) из 18, «едва не умершая» от гриппа, и 8% (8/100) женщин второй группы заболели в I триместре гестации. Известно, что риск развития тяжелых осложнений гриппа увеличивается пропорционально возрастанию срока беременности [1, 2, 9–11]. Согласно нашим данным, шанс заболеть тяжелым гриппом во втором и третьем триместре по сравнению с первым возрастал в 8,8–10 раз, а вероятность неосложненного гриппа в эти же сроки в 5–6,2 раза (табл. 1). Однако риски заболеть как осложненной, так и неосложненной формами гриппа во втором и третьем триместре были одинаковыми в обеих группах. Фактором риска осложнений гриппа является сама беременность, особенно II и III триместры гестации, так как в этот период активно происходят основные адаптационные процессы: физиологическая иммуносупрессия, изменения в эндокринной, дыхательной и сердечно-сосудистой системах.

Первые симптомы заболевания у «едва не умерших» от гриппа беременных ($n = 18$) возникли остро и развивались стремительно (табл. 2). Пиретическая лихорадка (температура тела выше 39°C) с первых часов заболевания наблюдалась в 15 раз чаще у беременных группы «near miss», чем у пациенток со среднетяжелым течением инфекции, характеризовавшейся в большей мере повышением температуры до фебрильных цифр. При этом гипертермия сопровождалась ознобом в 8,8 раза чаще у «едва не умерших» пациенток, чем в случаях заболевания неосложненными формами гриппа. У больных с тяжелым течением гриппа вероятность миалгии в 5,1 раза превысила показатель в группе гриппа средней степени, а вот боль в суставах встречалась только в осложненных случаях. Различий по частоте жалоб на головную боль между группами не было, однако появление этого симптома в 2,5 раза больше указывало на тяжелое течение гриппа. Катаральный симптом в виде острого ринита говорил больше в пользу неосложненного течения. Типичным проявлением пандемического гриппа был кашель, причем в группе боль-

Таблица 2
Характеристика клинических симптомов в зависимости от тяжести течения гриппа A(H1N1)2009

Симптом	Тяжелый грипп, $n = 18$, абс. (%)	Среднетяжелый грипп, $n = 100$, абс. (%)	p_{χ^2}	ОШ (95% ДИ)
Лихорадка до $38-39^{\circ}\text{C}$	11 (61,1%)	78 (78%)	0,126	0,4 (0,2–0,6)
Лихорадка выше 39°C	7 (38,9%)	4 (4%)	0,0001*	15,7 (15,5–16)
Нормальная температура тела	0	18 (18%)	0,05*	–
Озноб	8 (44,4%)	9 (9%)	0,0001*	8,8 (8,6–9)
Миалгия	11 (61,1%)	23 (23%)	0,001*	5,1 (4,9–5,3)
Боль в суставах	4 (22,2%)	0	0,000*	–
Головная боль	9 (50%)	29 (29%)	0,079	2,5 (2,3–2,7)
Катаральные симптомы	11 (61,1%)	84 (84%)	0,024*	0,3 (0,1–0,5)
Сухой кашель	17 (94,4%)	49 (49%)	0,0004*	18,8 (18,6–19)
Кашель с мокротой	1 (5,6%)	27 (27%)	0,049*	0,2 (0,01–0,4)
Тошнота, рвота	3 (16,7%)	11 (11%)	0,494	1,7 (1,5–1,9)
Диарея	2 (11,1%)	5 (5%)	0,242	2,4 (2,2–2,6)

Примечание: * различия статистически достоверны ($p_{\chi^2} < 0,05$); ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; n — общее число пациентов.

Таблица 3
Особенности лабораторных показателей у беременных с пандемическим гриппом

Показатель	Тяжелый грипп, $n = 18$, абс. (%)	Среднетяжелый грипп, $n = 100$, абс. (%)	p_{χ^2}	ОШ (95% ДИ)
Лейкопения	7 (38,9%)	8 (8%)	0,0003*	8 (7,8–8,2)
Лейкоцитоз	4 (22,2%)	13 (13%)	0,305	1,9 (1,7–2,1)
Тромбоцитопения	5 (27,8%)	5 (5%)	0,001*	7,6 (7,4–7,8)
Анемия	15 (83,3%)	34 (34%)	0,0001*	11,3 (11,1–11,5)
Ускорение СОЭ	15 (83,3%)	53 (53%)	0,017*	4,5 (4,3–4,7)
Гиперкоагуляция	8 (44,4%)	16 (16%)	0,006*	4,2 (4–4,4)
Повышение КФК	4 (22,2%)	0	0,000	–

Примечание: * различия статистически достоверны ($p_{\chi^2} < 0,05$); ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; n — общее число пациентов.

ных с тяжелым течением гриппа преобладал сухой непродуктивный кашель (ОШ = 18,8), а с неосложненным течением — малопродуктивный (ОШ = 0,2). Особенности течения гриппа A(H1N1)2009 являются наличие диспепсических расстройств — тошноты/рвоты и диареи, появление которых в 1,7–2,4 раза чаще отмечались у «едва не умерших» беременных.

Пневмония развивалась в среднем на 4,1 (95% ДИ 2,7–5,5) суток от начала заболевания и сопровождалась одышкой и болью в грудной клетке, связанными с актом дыхания. Рентгенографические изменения в легких у «едва не умерших» женщин носили однотипный характер: усиление сосудистого рисунка, сливные преимущественно интерстициального типа инфильтративные изменения, расширение корней легких. В 77,7% (14/18) случаев пневмония носила двусторонний характер. В 33,3% (6/18) случаев диагностировано субтотальное поражение легких.

В гемограммах у беременных тяжелой формой выраженная лейкопения (лейкоциты менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) встречалась

в 8 раз чаще, чем в группе среднетяжелого течения гриппа (табл. 3). Вероятность обнаружения лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных форм в 1,9 раза больше говорила в пользу осложненного течения гриппа, также как тромбоцитопения (до $150 \times 10^9/\text{л}$) и анемия, которые в 7,6 и 11 раз чаще отмечены у пациенток в группе «near miss». Ускорение СОЭ является неспецифическим симптомом, тем не менее, частота его регистрации в 4,5 раза была выше у пациенток с тяжелой формой инфекции.

Гиперкоагуляционные изменения в 4,2 раза более вероятно указывали на тяжелую форму гриппа, а вот маркер рабдомиолиза — креатинфосфокиназа (КФК), вернее, ее увеличение, отмечен только у больных с гриппозными пневмониями. При неосложненном течении гриппа уровень КФК находился в пределах нормы (0/23, $p_{\chi^2} = 0,163$). Во всех случаях у больных, «едва не погибших» от гриппа, имел место геморрагический синдром, который проявлялся и в острой, и в более поздних стадиях течения забо-

Таблица 4

Противовирусные препараты для лечения гриппа А(H1N1)2009

Препарат	Дозировка	Тяжелый грипп, n = 18, абс. (%)	Среднетяжелый грипп, n = 100, абс. (%)	p _{χ2}
Использовали противовирусные препараты		18 (100%)	86 (86%)	0,091
Осельтамивир (Тамифлю)	В различных дозировках	17 (94,4)	49 (56,98%)	0,0007*
Осельтамивир (Тамифлю)	75 мг 2 раза в день 5 дней	9 (50%)	49 (49%)	0,978
Осельтамивир (Тамифлю)	75 мг 3 раза в день до 10 дней	3 (16,7%)	—	—
Осельтамивир (Тамифлю)	150 мг 2 раза в день до 10 дней	6 (33,3%)	—	—
Интерферон альфа-2b в суппозиториях	500 000 ME 2 раза в день 5–10 дней, далее поддерживающая доза 150 000 ME 2 раза в день по 2 раза в неделю 3 недели	14 (77,8%)	74 (86%)	0,735
Циклоферон	500 мг 2 раза в день внутривенно 10 дней	15 (83,3%)	—	—
Циклоферон	600 мг 1 раз в день внутрь по схеме	—	6 (6,98%)	0,286
Арбидол	200 мг 4 раза в день, 10 дней	3 (16,7%)	15 (17,4%)	0,856
Панавир	0,04% 5,0 мл в/в 1 раз в день, 2 дня	3 (16,7%)	—	—

Примечание: * различия статистически достоверны ($p_{\chi^2} < 0,05$); n — общее число пациентов.

Таблица 5

Антибактериальная терапия, применяемая у больных пандемическим гриппом

Группа антибактериальных препаратов	Тяжелый грипп, n = 18, абс. (%)	Среднетяжелый грипп, n = 100, абс. (%)	p _{χ2}
Антибактериальные препараты использовали	18 (100%)	89 (89%)	0,139
Защищенные аминопенициллины	17 (94,4%)	56 (62,9%)	0,002*
Цефалоспорины	17 (94,4%)	59 (66,3%)	0,004*
Цефалоспорины I поколения		14 (23,7%)	0,091
Цефалоспорины II поколения	3 (16,7%)	6 (10,2%)	0,117
Цефалоспорины III поколения	14 (77,8%)	39 (66,1%)	0,002*
Макролиды	11 (61,1%)	5 (8,4%)	0,000*
Линезолид (Зивокс)	11 (61,1%)	0	—
Урофосфобол	6 (33,3%)	7 (7,9%)	0,001*
Карбапенемы	4 (22,2%)	0	—
Гликопептиды	2 (11,1%)	0	—

Примечание: * различия статистически достоверны ($p_{\chi^2} < 0,05$); n — общее число пациентов.

левания кровохарканьем, легочными и носовыми кровотечениями, геморрагиями на коже.

При крайне тяжелом течении пневмонии развивались как легочные, так и внелегочные осложнения. На фоне двустороннего и субтотального поражения легких в 38,9% (7/18) случаев развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Среди внелегочных осложнений у беременных, «едва не умерших» от гриппа, были миокардит — 22,2% (4/18), септический шок — 27,8% (5/18), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — 16,7% (3/18).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных, «едва не погибших» от гриппа, проявлялись тахикардией, снижением артериального давления, вплоть до коллапса, глухостью тонов сердца, изменениями на электрокардиограмме в виде нарушений процессов реполяризации, миокардитом.

Всем беременным, «едва не умершим» от гриппа, потребовалось лече-

ние в отделениях интенсивной терапии. Длительность критического состояния у данной группы больных составила 6,8 (95% ДИ 4,6–9,1) суток.

Согласно «Клиническому протоколу» [6] у беременных использовались противовирусные препараты: Тамифлю, Реленза, Арбидол, Панавир, Циклоферон и Виферон.

Этиотропная терапия использовалась у всех женщин, «едва не умерших» от гриппа, и большинства случаев заболевания неосложненными формами (табл. 4).

При лечении тяжелых форм гриппа назначалась комбинация 2–3 противовирусных препаратов во всех случаях, в группе больных с неосложненным течением гриппа комбинация препаратов использовалась у 60,5% (52/86, $p_{\chi^2} = 0,001$).

У беременных, «едва не погибших» от пневмонии, чаще использовалась комбинация препаратов — Тамифлю, Виферон и Циклоферон — 50% (9/18). Арбидол назначался в сочетании

с Тамифлю и Вифероном в 11,1% (2/18) случаев, с Тамифлю и Циклофероном — 5,6% (1/18). Тамифлю, Циклоферон и Панавир применялся в 11,1% (2/18) случаев. По 5,6% (1/18) пришлось на сочетание препаратов Тамифлю и Циклоферон; Тамифлю и Панавир; Тамифлю, Циклоферон и Кагоцел (назначали только после родоразрешения); Циклоферон и Виферон.

Для лечения среднетяжелых форм гриппа применялось сочетание Тамифлю и Виферона — 43% (37/86); Виферон и Арбидол использовался в 8,1% (7/86); Циклоферон и Виферон — в 3,5% (3/86); Тамифлю и Арбидол — в 2,3% (2/86), в 1,2% (1/86) применялась комбинация Тамифлю, Циклоферона и Арбидола.

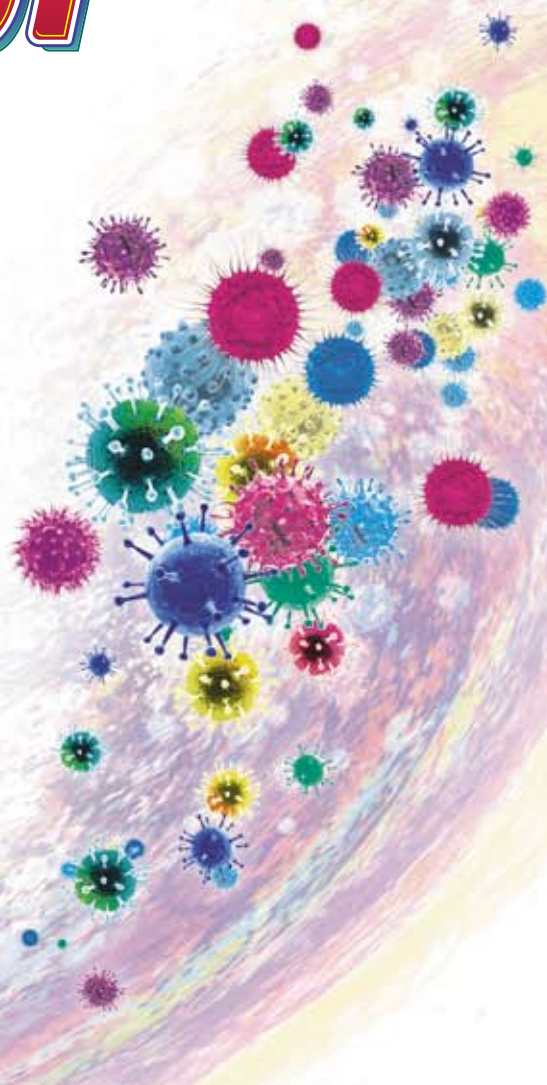
Антибактериальная терапия была назначена женщинам с тяжелым течением и в большинстве случаев заболевания пандемическим гриппом средней степени тяжести (табл. 5).

У всех госпитализированных беременных с гриппом определялись показатели сатурации кислорода. Средние величины сатурации кислорода для больных, «едва не умерших» от гриппа, составили 84,4 (95% ДИ 78,6–90). Во всех случаях возникла необходимость назначения респираторной поддержки. Респираторная поддержка у данных беременных проводилась двумя методами: неинвазивная и инвазивная вентиляция легких.

При выраженном тахипноэ, активном участии в акте дыхания вспомогательной мускулатуры грудной клетки и брюшного пресса производилась неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в течение всей фазы выдоха и вдоха (Constant Positive Airway Pressure). Метод СРАР использовался в 83,3% (15/18) случа-

АРБИДОЛ®

- ◆ **АРБИДОЛ** – ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ С ДОКАЗАННЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ
- ◆ **АРБИДОЛ** ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ:
 - ◇ вирус гриппа
 - ◇ вирус парагриппа
 - ◇ аденовирус
 - ◇ респираторно-сентициальный вирус
 - ◇ риновирус
 - ◇ коронавирусы
- ◆ **АРБИДОЛ** ОПТИМАЛЕН ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ОРВИ, ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ



Арбидол® капсулы **100 мг**



Арбидол® таблетки **50 мг**



Рег. № Р N003610/01

ОАО «Фармстандарт–Лексредства»

305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18
Тел./факс: (4712) 34-03-13

Рег. № ЛСР-003900/07

ОАО «Фармстандарт–Томскхимфарм»

634009, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 211
Тел./факс: (3822) 40-28-56

www.pharmstd.ru
www.arbidol.ru



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. РЕКЛАМА

ев. Оротрахеальная интубация и ИВЛ применялась в 16,7% (3/18) случаев респираторной терапии. Показаниями к инвазивной ИВЛ при пневмонии являлись: неэффективность методов вспомогательной вентиляции легких (тахипноэ более 40 в минуту, не исчезающее после снижения температуры, продолжающееся снижение PaO_2 , несмотря на повышенную FiO_2 , прогрессирующее снижение $PaCO_2$, снижение $SpO_2 < 80\%$ на фоне ингаляции кислорода, $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт. ст.); вторая стадия ОРДС по клинико-рентгенологическим данным, нарушение сознания и психики (сонливость, эйфория, возбуждение, галлюцинации). Инициация перевода на самостоятельное дыхание начиналась при PaO_2 более 60 мм рт. ст., а SpO_2 выше 95%, частоте дыхания менее 25 в минуту. Перед экстубацией проводили санацию трахеобронхиального дерева. После отключения от респиратора продолжали подачу кислорода через лицевую маску со скоростью потока 4–6 л/мин.

Респираторную терапию при вирусно-бактериальных пневмониях сочетали с введением лекарственных средств через небулайзер с целью купирования неэффективного и непродуктивного кашля. В качестве бронхолитических, муколитических и отхаркивающих средств во всех trimestрах беременности использовался Лазолван (2–3 мл с физиологическим раствором в соотношении 1:12–3 раза в день) в 55,6% (10/18) случаев; во II и III trimestрах гестации применялся Беродуал (по 20 капель в 2–4 мл физиологического раствора 2 раза в день) в 88,9% (16/18) случаев.

Глюкокортикостероиды (преднизолон 60–90 мг/сутки внутривенно) применялись только у 33,3% (6/18) больных тяжелым гриппом при развитии ОРДС и септического шока, при среднетяжелом течении гриппа — не использовали. Схема назначения преднизолона: 0,5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 5 дней, затем 0,5 мг/кг в сутки — 3 дня, затем 0,25 мг/кг в сутки — 3 дня.

При клинических проявлениях геморрагического синдрома у больных, «едва не умерших» от гриппа A(H1N1)2009, переливалась свежезамороженная плазма в 22,2% (4/18) случаев, при среднетяжелом течении гриппа — процедура не проводилась.

При тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии с целью иммунокоррекции в 27,8% (5/18) случаев использовали иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения Иммуновенин, при неосложненном гриппе — не применяли.

Средний койко-день у женщин, «едва не умерших» от пневмонии, составил $25,1 \pm 6,5$ суток, при неосложненном гриппе $7,6 \pm 2,4$ койко-дня ($p < 0,05$). При заключительном рентгенологическом исследовании полное обратное развитие воспаления легочной ткани с нормализацией ее структуры зарегистрировано у 44,4% (8/18) больных, постпневмонические изменения регистрировались у 55,6% (10/18, $p_{\chi^2} = 0,505$) в виде диффузного пневмосклероза.

Выводы

1. Высокая патогенность вируса гриппа обусловила бурное клиническое течение, еще более отягощенное коморбидным статусом, искажающим иммунный ответ организма, а имевшая место вирусемия с повреждением не только органов дыхания, но и других внутренних органов и систем привела к развитию инфекционно-токсического шока и диффузного альвеолярного повреждения легких. Материнская смертность при гриппе A(H1N1)2009 была связана с поздним обращением за медицинской помощью, запоздалой госпитализацией (более 5 суток) и началом этиотропной терапии, отсутствием вакцинации от сезонного гриппа.
2. Беременность в большей степени предрасполагает к развитию осложнений, причем риск их увеличивается пропорционально сроку гестации. Беременные женщины II–III trimestра являются наиболее уязвимой категорией в отношении тяжелого течения гриппа A(H1N1)2009. Шансы заболеть тяжелым гриппом во втором и третьем trimestре по сравнению с первым возрастают в 8,8–10 раз, а вероятность неосложненного гриппа в эти же сроки увеличена в 5–6,2 раза.
3. Клинические проявления пандемического гриппа у беременных, «едва не умерших» от гриппа, характеризовались пиретической лихорадкой с ознобом, миалгией, сухим приступообразным кашлем в сочетании с одышкой в покое или при умеренной физической нагрузке, диспепсическими расстройствами. Характерными лабораторными признаками тяжелого течения гриппа являлись панцитопения, гиперкоагуляция и увеличение уровня креатинфосфокиназы. Поражение легочной ткани при гриппе в основном носило полисегментарный характер, имело двустороннюю локализацию и сопровождалось длительным сохра-

нением рентгенологических изменений с формированием у 55,5% женщин диффузного пневмосклероза.

4. Своевременно начатая противовирусная, комбинированная антибактериальная терапия и адекватная респираторная поддержка согласно «Клиническому протоколу» оказали высокий терапевтический эффект при лечении беременных с тяжелыми осложненными формами гриппа и предупредили летальные исходы (группа «near miss» — «едва не умерших» во время эпидемии гриппа). ■

Литература

1. Harris J. W. Influenza occurring in pregnant women // JAMA. 1919. Vol. 72. P. 978–980.
2. Freeman D. W., Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy // Am J. Obstet. Gynecol. 1959. Vol. 78. P. 1172–1175.
3. Жаркин Н. А., Подобед Н. Д. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии // Журнал практического врача акушера-гинеколога. 2010. № 1 (18). С. 11–15.
4. Родина Н. Н., Скрипченко Е. М., Дорожкова А. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа A (H1N1)/2009/Итоги эпидемии гриппа A(H1N1): материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием (Чита, 26–27 октября 2010 г.). Чита: ЧГМА, 2010. С. 165–167.
5. Трубицына А. Ю., Белокриницкая Т. Е., Лига В. Ф., Хавень Т. В. и др. Грипп A (H1N1), осложненный пневмонией, и беременность // Итоги эпидемии гриппа A (H1N1): материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием (Чита, 26–27 октября 2010 г.). Чита: ЧГМА, 2010. С. 43–45.
6. Белокриницкая Т. Е. и др. Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных. Утвержден 6.11.2009 года Министерством здравоохранения Забайкальского края. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2009. 20 с.
7. Милованов А. П., Лебеденко Е. Ю., Михельсон А. Ф. Пути снижения акушерских потерь // Акушерство и гинекология. 2012. № 4. С. 74–79.
8. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с.
9. CDC. Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) Virus: Considerations for Clinicians [Electron resource]. URL. Regime of access: http://www.cdc.gov/h1n1/clinical_pregnant_guidance.htm. (June 30, 2009).
10. Jamieson D. J. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 451–458.
11. Mangtani P., Mak T. K., Pfeifer D. Pandemic infection in pregnant women in the USA // Lancet. 2009. Vol. 374. P. 429–430.

Лечение и профилактика прогрессирования заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека

А. М. Соловьев*, кандидат медицинских наук
Д. В. Логвинова**

*ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

**НПЦДК ДЗМ, Москва

Ключевые слова: вирус папилломы человека, неоплазия, патология шейки матки, изопринозин, комплаенс, профилактика.

Основными проблемами в тактике ведения женщин с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются несвоевременная и некачественная диагностика, отсутствие четких алгоритмов при принятии решения, а также недостаточная приверженность пациенток к лечению, в основном связанная с полным или частичным невыполнением рекомендаций врача.

По оценкам Центров по контролю заболеваемости (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) в США ВПЧ инфицируются до 5,5 млн человек в год [1]. В Европе в год регистрируется 554 000 случаев заболеваний, вызванных этими вирусами, в том числе: цервикальных внутриэпителиальных (интраэпителиальных) неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia — CIN) легкой степени (CIN I), генитальных бородавок, CIN средней и тяжелой степени (CIN II и III), рака шейки матки (РШМ). Несмотря на современные методы диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки, ежегодно в мире фиксируют 470 тыс. новых случаев РШМ, из которых 233 тыс. заканчиваются смертельным исходом [2]. По данным российских ученых папилломавирусная инфекция (ПВИ) гениталий встречается у 44,3% женщин, обращающихся в гинекологические клиники [3], а заболевания шейки матки, ассоциированные с ВПЧ, встречаются

у 50–80% населения и 99,7% случаев подтвержденного РШМ.

Течение ВПЧ-инфекции зависит от состояния иммунной системы и может быть транзиторным, латентным и персистирующим [4–8]. Возможно самоизлечение латентных и начальных субклинических форм ПВИ, для чего важен врожденный компонент иммунной системы. Главное значение имеют клеточные, рецепторные и молекулярные механизмы защиты. Наиболее неблагоприятное течение — персистирующее. При этом ВПЧ «обманывает» иммунную систему макроорганизма, что позволяет ему длительно персистировать ввиду своих эволюционно приобретенных особенностей — репликационный цикл ограничен эпителием, нет виремии и цитолиза, имеется локальная иммуносупрессия за счет вирусных белков [9–11]. Длительная персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ более двух лет является наиболее опасным фактором прогрессии предрака шейки матки [12]. При персистенции ВПЧ 16-го типа риск развития CIN составляет 40–50%, 26-го типа — 30–40%, 31-го, 58-го, 82-го типов — по 20–30%, 18-го, 33-го, 35-го, 51-го, 52-го типов — по 10–20% [12]. При обследовании молодых женщин с ПВИ персистенция ВПЧ через 1 год выявлялась у 30%, через 2 года — у 9%, в то время как у женщин старшего возраста — у 50% [13].

В мировой практике используются различные классификации ПВИ и ассоциированных с ней заболеваний. Ориентировочная классификация ПВИ представлена J. Handley и соавт. [14]:

Аногенитальная ВПЧ-инфекция и ассоциированные с ВПЧ заболевания

ВПЧ-инфекция

1. Клинические формы (видимые невооруженным глазом или невидимые, но при наличии соответствующей симптоматики):
 - бородавки (остроконечные кондиломы, плоские кондиломы, вульгарные бородавки);
 - симптоматические CIN 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 CIN 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:

- CIN на ранних стадиях — слабо выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз (CIN I);
- CIN на поздних стадиях — выраженная дисплазия ± койлоцитоз, дискератоз (CIN II);
- CIN 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 Папаниколу — в зависимости от степени изменений в мазках выделяют 5 классов. ВОЗ рекомендует использовать терминологическую систему Бетесда (The Bethesda System — TBS) — норма, ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения)), LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion (интраэпителиальное плоскоклеточное поражение низкой степени тяжести)), HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion (интраэпителиальное плоскоклеточное поражение высокой степени тяжести)), карцинома. Однако TBS не исключает использование терминов CIN и «дисплазия».

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 [15]. Также в этом вопросе нет единогласия и ввиду возможности регресса данного заболевания. Общеизвестно, что хирургическое лечение может повлечь за собой до 40% осложнений (шеечное кровотечение, стриктуры цервикального канала, экстравазаты и субэпителиальные гематомы, истмико-цервикальную недостаточность, эндометриоз и др.), поэтому однозначность такого подхода при CIN I у женщин, зачастую еще не реализовавших репродуктивный потенциал, подлежит сомнению [16]. Установили,

что прогностическими критериями течения CIN I могут служить анамнестические данные (возраст пациенток, возраст начала половой жизни, интервал между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни) и данные клинико-лабораторных методов исследования — уровни вирусной нагрузки ВПЧ 16/18, клинико-кольпоскопического и иммуногистохимического индекса p16ink4a [16].

Одним из главных методов, позволяющих снизить заболеваемость РШМ, являются профилактические осмотры с проведением активного скрининга, направленного на выявление патологии шейки матки.

В ходе профилактического осмотра основными диагностическими методами являются цитологическое исследование, кольпоскопия и определение ВПЧ.

С введения государственных программ ранней диагностики РШМ накоплен большой опыт по цитологическому скринингу, изложенный во множестве публикаций [17]. Одним из критериев оценки эффективности скрининга является изменение структуры патологии шейки матки за счет увеличения количества ранних предраковых состояний эпителия. Анализ литературы показывает, что при хорошо организованном цитологическом скрининге с широким охватом населения эффективность его очень высока и популяция женщин, прошедших обследование, имеет низкий риск развития РШМ. У них в 5 раз снижена вероятность обнаружения рака и в 10 раз — смертность по сравнению с группой необследованных женщин [18]. При этом вероятность пропуска заболевания на его начальном этапе составляет 1–2%, что связывают с недостаточной чувствительностью цитологических исследований [18]. Неправильный забор материала или недостаточная квалификация врача-цитолога могут приводить к большому количеству ложноотрицательных ответов, требующих дополнительных уточняющих методик. Накопленный опыт в нашей стране показал наилучшие результаты обследований в системах ведомственных лечебных учреждений, где охват прикрепленного контингента женщин достигает 100%, что в результате приводит к отсутствию случаев инвазивного РШМ в течение 2–5 лет [17].

Следующим после цитологического исследования важным диагностическим методом профилактического

осмотра женщин является кольпоскопия. Среди задач, поставленных Министерством здравоохранения РФ на ближайшие годы, по внедрению стандартов диагностики и лечения в повседневную клиническую практику кольпоскопическое исследование является обязательным для первичных пациенток женских консультаций с ненормальными цитологическими мазками, женщин с патологией шейки матки и любыми заболеваниями влагалища, вульвы, шейки (код кольпоскопии A03.20.001) [17]. Таким образом, кольпоскопия является одним из ведущих методов обследования женщин, дополняющих цитологическое исследование.

Поскольку основная роль в генезе заболеваний шейки матки принадлежит ВПЧ, то тестирование на этот вирус является также важнейшим инструментом профилактических мероприятий. Особую озабоченность представляют пациентки с длительной персистенцией высокоонкогенных типов ВПЧ в сочетании с ASCUS. Женщинам, инфицированным ВПЧ, особенно типами высокого онкологического риска, требуется более активная диагностическая и терапевтическая тактика, соблюдение курсов терапии, строгий комплаенс.

В ряде исследований предложено использовать вирусную нагрузку в качестве маркера, с помощью которого можно определить клинически значимую концентрацию вируса. На основании проведенных отечественных и зарубежных исследований были определены пороговые значения концентрации ВПЧ в образце: 3 логарифма (или 10^3) геномов ВПЧ на 100 тыс. клеток человека — порог клинической значимости, 5 логарифмов ВПЧ (или 10^5) на 100 тыс. клеток — порог прогрессии [19]. Данные о корреляции вирусной нагрузки и тяжести заболевания противоречивые. Так, P. Gravitt [20] доказал, что величина вирусной нагрузки ВПЧ 16-го типа ассоциируется со степенью CIN. В то же время показано, что значения величины вирусной нагрузки в мазках без цитологических изменений и с CIN сильно перекрываются, поэтому не применимы для клинических анализов [21, 22]. Ряд авторов полагают, что вирусная нагрузка может оказаться чувствительным, но неспецифичным маркером [23]. В исследовании С. Constandinou-Williams и соавт. [22] определено прогностическое значение изменения

вирусной нагрузки: 10-кратное увеличение ВПЧ с течением времени ассоциируется со значительным увеличением риска развития CIN II. Однако стоит отметить, что это относится к периоду вирусоносительства до обнаружения цитологических изменений в мазках. В исследовании, проведенном в ФГБУ НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова [24], определена вирусная нагрузка при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях шейки матки у 137 ВПЧ-положительных женщин, которые были разделены на 5 групп: 1-я — 40 (21,2%) — ВПЧ-носительство, 2-я — 24 (12,7%) — с субклиническими формами ПВИ, 3-я — 34 (18%) — LSIL, 4-я — 53 (28%) — HSIL, 5-я — 11 (5,8%) — РШМ. Вирусная нагрузка была достоверно выше при РШМ по сравнению со всеми остальными группами ($p < 0,01$). При ВПЧ-носительстве вирусная нагрузка была достоверно ниже, чем при LSIL ($p = 0,021$), HSIL ($p = 0,001$) и РШМ ($p = 7,0 \times 10^{-5}$). Таким образом, величина вирусной нагрузки ассоциируется со степенью тяжести поражения шейки матки, поскольку у женщин с субклиническими формами ПВИ, LSIL, HSIL и РШМ отмечено достоверное повышение вирусной нагрузки.

При активном выявлении заболеваний шейки матки в ходе профилактических осмотров, а также при их ранней диагностике у женщин, самостоятельно обратившихся к гинекологу, чрезвычайно важным является выделение группы пациенток с минимальными субклиническими формами болезни для своевременного лечения и диспансерного наблюдения в женских консультациях [17]. В этой связи важное значение приобретает необходимость длительного контроля и фармакотерапии, направленной на подавление вируса, а также готовность пациентки следовать рекомендованному лечению.

Ранняя диагностика и принципы лечения начальных проявлений CIN остаются одной из дискуссионных проблем в акушерско-гинекологической практике. 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 и желание следовать рекомендациям врача в выборе медикаментозной терапии. Выжидательная тактика при ПВИ часто связана с тем, что носительство и персистенция свидетельствуют не о предраковом процессе как таковом, а о многократно повышенном риске возникновения последнего, усугубляющегося при дополнительных факторах риска у ряда пациенток [25]. Так, G. Но и соавт. [10] показали, что персистенция ВПЧ более 6 мес встречалась с увеличением возраста женщины и обусловлена типом ВПЧ.

Появление патологических изменений в цитологических мазках возрастает по мере персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска у большинства женщин. Согласно данным литературы после инфицирования ВПЧ CIN II–III развивается уже через 3 года у 27% женщин. При анализе исходов CIN, ассоциированных с ВПЧ, было показано, что при CIN I регрессия наблюдается в 57%, персистенция — в 32%, прогрессия — 11%, а развитие инвазивного рака — только в 1% случаев. При CIN II регрессия наблюдается в 43%, персистенция — в 35%, прогрессия — в 22%, а развитие инвазивного рака — в 5% случаев. В то же время при CIN III малигнизация происходит более чем в 12% случаев, а регрессия — лишь в 32% [26, 27].

В связи с вышесказанным, другим подходом в тактике ведения пациенток с начальными проявлениями CIN может быть назначение противовирусной терапии и контроль со стороны врача за четким выполнением рекомендаций и схем медикаментозной терапии.

Этиопатогенез минимальных изменений эпителия (легкая дисплазия или атипичические изменения неясной причины) связан с ВПЧ, который на этой стадии заболевания еще находится в клетке в эпизодическом состоянии и не повреждает ее геном. Следовательно, именно на этом этапе развития системный и местный иммунитет будет играть ведущую роль в прогнозе развития болезни. По данным биопсий шейки матки латентные формы инфекции выявляются у 8,1% женщин, а субклинические у 40–60% [25, 28]. Именно поэтому медикаментозная терапия при начальных формах поражения эпителия

должна быть направлена на подавление вируса при соблюдении комплаенса, понимании пациенткой необходимости завершения курса для повышения эффективности лечения.

В своем исследовании R. Richard и B. Barron [29] показали, что среднее время для развития карциномы *in situ* составляет примерно 5 лет для больных со слабой дисплазией, 3 года — с умеренной и 1 год — с выраженной дисплазией. Это позволило предположить, что 66% всех дисплазий будет прогрессировать до карциномы, но достаточно длительное время, которое необходимо использовать для раннего выявления и лечения. В клинической ситуации, несмотря на то, что имеется достаточный период безопасного времени для динамического наблюдения, многие врачи и пациентки после информирования о диагнозе не хотят длительно наблюдаться даже с начальной патологией эпителия. Женщины хотят быть излеченными сразу, что часто предопределяет активную тактику ведения больных, включая деструкцию активной зоны трансформации и иммуно/противовирусную терапию [29–33].

Таким образом, у пациенток с «минимальным» повреждением эпителия шейки матки, например ASCUS, с наличием цитоплазматического эффекта ВПЧ (кюлоцитоз при цитологическом исследовании) и положительном ВПЧ-тесте и его высоким титре, может оказаться актуальным применение препарата с двойным противовирусным действием — инозин пранобекс (Изопринозин).

Это один из немногих иммунотропных и противовирусных препаратов, в инструкции по применению которого указана терапия заболеваний, вызванных ВПЧ. Он также входит в Европейскую классификацию методов лечения аногенитальных бородавок [34]. В настоящее время накоплен огромный опыт применения Изопринозина, так как используется он с 1970-х гг. и зарегистрирован в большинстве стран Европы.

Изопринозин — иммуномодулятор, стимулирующий противовирусную защиту организма. Помимо иммунотропного, 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, обладая противовирусным действием и оказывая влияние на противовирусный иммунитет, Изопринозин прямо и косвенно способен подавлять репликацию ВПЧ и образование вирусных белков. Эти эффекты могут изменять механизм взаимодействия ВПЧ и макроорганизма, препятствуя переходу вируса из транзиторной в персистирующую форму, а также влияя на клиническую манифестацию инфекции.

Одним из показаний применения препарата являются инфекции, вызванные вирусом папилломы человека: остроконечные кондиломы, ПВИ 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. При дисплазии шейки матки, ассоциированной с ВПЧ: по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 10 дней, далее 2–3 курса с интервалом 10–14 дней.

Улучшение морфологической картины эпителия вульвы показано в исследовании Sun Kuie Tay [32]. 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%.

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 [35].

В работе Т. В. Клинышковой и соавт. [36] показана высокая частота регресса CIN I (70%) и прекращения выделения ВПЧ (83,3%) при использовании Изопринозина в режиме монотерапии и комбинированного лечения в сочетании с деструкцией у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями шейки матки. Изопринозин назначали по 3 г в сутки двумя 10-дневными курсами — за 1 месяц до деструкции и с 1-го дня деструкции при четком контроле за выполнением курса лечения.

В. Н. Прилепская сообщает о прекращении выделения ВПЧ у 65,6% больных после комбинированной терапии (Изопринозин + деструкция очагов) CIN низкой степени [3]. При использовании только деструкции очагов этот результат был достигнут у 46,9% больных. 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 И. В. Шевниной (2009 г.) 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 [37]. Препарат назначали после проведения обследования и противовоспалительной терапии по 3 г в сутки в течение 10 дней. Элиминация ВПЧ достигнута у 95,3% пациенток.

Есть и другие исследования, в которых показано прекращение выделения ВПЧ из очагов поражения у 69,6–97,8% женщин, принимавших Изопринозин [30, 38, 39].

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

Сравнительная оценка лечения с применением Изопринозина и без него показала преимущество дополнительной лекарственной терапии вне зависимости от степени онкологического риска. Так, в группе женщин с начальными изменениями эпителия самостоятельное улучшение после санации влагалища достигнуто в 64,9% наблюдений, а при применении Изопринозина в 80,4% случаев [17]. У пациенток с изменениями легкой степени тяжести, выявленными при кольпоскопическом или цитологическом исследованиях, даже в случаях отсутствия самостоятельных улучшений более 3 мес Изопринозин был эффективен почти в 85% наблюдений [17].

Результаты исследования, проведенного в ФГБУ НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова [40, 41], показали, что инозин пранобекс подавляет репли-

кацию высокоонкогенных типов ВПЧ и способствует исчезновению койлоцитарной атипии у 94% пациенток с поражением эпителия шейки матки.

При использовании Изопринозина в режиме монотерапии и в комбинации с деструкцией у пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями низкой степени получена высокая частота регресса CIN I, прекращение выделения ВПЧ, снижение вирусной нагрузки, активация интерферонового ответа в сравнении с традиционными подходами [16]. Через 4 мес у пациенток, принимавших Изопринозин, в 2 раза снизилась частота экспрессии онкобелка E7 по сравнению с контрольной группой. Кроме этого были отмечены и другие значимые позитивные изменения в отличие от контрольной группы, где имелась лишь тенденция к этому. Выявленные различия позволяют расценивать их как патогенетические предпосылки неполного клинического эффекта и отдаленного рецидивирования заболевания у пациенток контрольной группы. Эффективность лечения в группе пациенток, принимавших Изопринозин, по окончании лечения была в 1,4 раза выше, чем при традиционном лечении.

Заключение

Таким образом, основными профилактическими мероприятиями, направленными на раннее выявление и преодоление прогрессирования ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки, могут быть:

- регулярный цитологический скрининг;
- кольпоскопическое исследование;
- определение ВПЧ и вирусной нагрузки;
- противовирусная терапия Изопринозином при начальных изменениях эпителия шейки матки, направленная на нормализацию цитологической картины и подавление вирусной активности.

Многочисленные исследования, проведенные во многих странах мира, в том числе и в России, показали, что при применении Изопринозина (в комбинации с деструкцией или в виде монотерапии), благодаря его двойному противовирусному и иммуномодулирующему действию, подавляющему репликацию ВПЧ, повышается эффективность терапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с ПВИ.

Для достижения этих результатов важным является соблюдение дозиро-

Золушка больше не боится боя часов!

Ей больше не нужно ждать худшего.
Ей больше не нужно прятаться
от принца.



ИЗОПРИНОЗИН

инозин пранобекс • таблетки 500 мг №50

**Полный курс
лечения**



**Правильный курс
на выздоровление**

**Изопринозин действует на все типы папилломавирусов
и при любой форме папилломавирусной инфекции:¹**

- ▶ до 98% случаев элиминирует папилломавирусы²
- ▶ в комбинации с деструктивным лечением снижает частоту рецидивов в 3 раза³



1. Инструкция по медицинскому применению Изопринозина, РУ П № 05167/01-290411
2. Соловьев А.М., Анискова И.Н. Комбинированная терапия заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Лечащий врач, 2011. №11. С. 13- 16
3. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // РМЖ, 2007. Том 16. №3. С. 14

За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1 | тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | «ООО ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiofarm

ТЕВА

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

вок и продолжительности лечения. Как было указано выше, наиболее опасной с точки зрения прогрессирования дисплазии является персистенция ВПЧ, при которой вирус встраивается в геном эпителиальной клетки. Противовирусное действие при этом должно продолжаться несколько месяцев, чтобы захватить несколько циклов полного обновления эпителия. Именно поэтому для консервативной терапии дисплазий предлагается длительное многокурсовое лечение — два-три 10-дневных курса с интервалом 10–14 дней. Такие курсы, как показали результаты многочисленных исследований, приведенные в данной работе, позволяют достичь высокой эффективности лечения. Чем ниже уровень выполнения пациентками предписаний врача, тем ниже уровень эффективности лечения и выше риск рецидивирования и прогрессирования патологии. ■

Литература

1. *Armstrong G. L.* et al. // *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 912–992.
2. *Pierré D., Weiss G., Lack B.* et al. Intracellular Human Papillomavirus E6, E7 mRNA quantification predicts CIN 2+ in cervical biopsies Better than Papanicolaou Screening for women regardless of age // *Arch Pathol Lab Med.* 2012, 136: 956–960.
3. *Прилепская В. Н., Роговская С. И.* Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // *РМЖ.* 2007; 16 (3): 14.
4. *Аполихина И. А., Кулаков В. И.* Папилломавирусная инфекция гениталий: актуальная проблема современной гинекологии и пути ее решения. М., 2006.
5. *Аирафян Л. А., Киселев В. И.* Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Дмитрий График Групп, 2008; с. 216.
6. *Прилепская В. Н.* Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы. М.: МЕДпресс-информ, 2005.
7. *Роговская С. И.* Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практикующему врачу. 2-е изд. М.: Гэотар-Медиа, 2008.
8. *Прилепская В. Н., Роговская С. И., Кондриков Н. И., Сухих Г. Т.* Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
9. *Стерн П. Л., Китченер Г. С.* Пер. с англ. Под общ. ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Прилепской. Вакцина для профилактики РШМ. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
10. *Ho G., Bierman R., Beardsley L.* et al. Natural history of cervicovaginal HPV infections in young women // *NEJM.* 1998; 338: 423–428.
11. *Philip J., Creasman W. T.* Клиническая онкогинекология. Пер. с англ. Под ред. Е. Г. Новиковой. М.: Рид Элсивер, 2011. Т. 1.
12. *Wheeler C. M.* et al. Human papillomavirus genotypes and the cumulative 2-year risk of cervical precancer // *J Infect Dis.* 2006; 194: 1291–1299.
13. *Saslow D.* et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer // *CA Cancer J Clin.* 2002; 52: 342–62.
14. *Handley J. M., Dinsmore W.* // *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 1994; 3 (3): 251–265.
15. *Роговская С. И.* Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: Гэотар-медиа, 2011, 22 с.
16. *Клинышкова Т. В.* Возможности терапии цервикального предрака, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией // *Женская консультация.* 2012. 3: 13.
17. *Кедрова А. Г., Леваков С. А., Челюкова Н. Н.* с соавт. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг // *Гинекология.* 2011. Т. 14 (1): 56–62.
18. *Gilles C., Manigart Y., Konopnicki D.* et al. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: a study of matched cases according to HIV status // *Gynecol Oncol.* 2005; 96 (1): 112–118.
19. *Куведова Д. А., Шипулина О. Ю., Минкина Г. Н., Ликсасова О.* Современные требования к диагностике генитальной папилломавирусной инфекции: количественный подход. Тезисы 2-го Всероссийского конгресса дерматовенерологов. СПб, 2007.
20. *Gravitt P. E., Kovacic M. B., Herrero R.* et al. High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with prevalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease // *Int J Cancer.* 2007; 121: 2787–2793.
21. *Boulet G. A., Horvath C. A., Berghmans S.* et al. Human Papillomavirus in cervical cancer screening: important role as biomarker // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 810–817.
22. *Constandinou-Williams C., Stuart I. Collins, Roberts S.* et al. Is Human Papillomavirus Viral Load a Clinically Useful Predictive Marker? A Longitudinal Study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 832–837.
23. *Hesselink A. T., Berkhof J., Heideman D. A.* et al. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer // *Int J Cancer.* 2009; 124: 381.
24. *Бестяева Н. В., Назарова Н. М., Прилепская В. Н.* с соавт. Папилломавирусная инфекция: новые взгляды на диагностику и лечение (обзор литературы) // *Гинекология.* Т. 15 (1): 104–107.
25. *Александрова Ю. Н., Лыцев А. А., Сафронникова Н. Р.* и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // *Вопр. онкол.* 2000; 46 (2): 175–179.
26. *Кулаков В. И., Прилепская В. Н., Паавонен Й.* Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
27. *Сухих Г. Т., Прилепская В. Н.* Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
28. *Russomano F., Reis A., Camargo M.* et al. Efficacy in treatment of subclinical cervical HPV infections without CIN. Systemic review // *San Paulo Mtd J Rev Paul Med.* 2000; 118 (4): 109–15. K11.
29. *Richart R. M., Barron B. A.* A follow-up study of patients with cervical dysplasia // *Amer J Obstet Gynecol.* 1969; 105: 386–393.
30. *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.
31. *Concalves M. A., Donadi E. A.* Immune cellular response to HPV current concepts // *Braz J Infect Dis.* 2004; 8: 1–9.
32. *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.
33. *Земсков В. М.* Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов // *Успехи современной биологии.* 1989; 107: 69–78.
34. *Кацамбас А. Д., Лотти Т. М.* Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. МЕДпресс-информ, 2009; 84–88.
35. *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).
36. *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.
37. *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.
38. *Долгушина В. Ф., Ахматова А. Н., Беренда М. А.* Эффективность изопринозина в лечении хронического цервицита, ассоциированного с папилломавирусной инфекцией // *Фарматека.* 2009; 14: 73–76.
39. *Макаров И. О., Шеманаева Т. В., Шещукова Н. А.* Опыт применения изопринозина в лечении патологии шейки матки воспалительной этиологии // *Consilium Medicum.* 2010; 13 (6): 16–18.
40. *Костава М. Н., Прилепская В. Н.* Возможности терапии папилломавирусной инфекции // *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (1): 9–16.
41. *Шварц Г. Я., Прилепская В. Н., Мынбаев О. А.* Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М., 2011.



Использование антисептических препаратов при инфекционной патологии в гинекологии

И. М. Кириченко

ООО «Инфамед», Москва

Ключевые слова: гинекология, инфекции, профилактика, антимикробный спектр, бактерицидное действие, фунгицидное действие, противовирусное действие.

В последние годы внимание ученых все больше привлекают поверхностно-активные вещества, обладающие широким спектром антимикробного действия, не оказывающие раздражающего действия на слизистые оболочки и кожу и не теряющие своей активности в течение длительного времени [1, 2].

К их числу относится лекарственный препарат Мирамистин — бензилдиметил [3- (миристоиламино)пропил]аммоний хлорид, моногидрат, выпускаемый в виде 0,01% раствора для местного применения. Мирамистин относится к группе катионных поверхностно-активных веществ, а именно к четвертичным аммониевым соединениям [3].

Мирамистин обладает выраженными антимикробными свойствами в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, патогенных грибов, некоторых вирусов и простейших и повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков [4–6]. Синергизм действия Мирамистина с антибиотиками и другими препаратами позволяет сократить длительность и значительно повысить эффективность терапии.

Препарат действует избирательно, то есть эффективно действует на патогенные микроорганизмы и не оказывает повреждающего действия на слизистые оболочки [7, 8]. При этом доказана способность препарата оказывать дополнительные эффекты:

- повышение защитных реакций в месте применения за счет активации фагоцитов;

- усиление процессов регенерации и эпителизации;
- противовоспалительное действие за счет активизации фибринолиза в очаге воспаления.

Многогранные исследования Мирамистина были проведены в ведущих лабораториях России, Швеции и Германии. Препарат оказывает выраженное бактерицидное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, аэробных и анаэробных бактерий, спорообразующих и аспорогенных бактерий, в виде монокультур и микробных ассоциаций [9].

Экспериментальными и клиническими исследованиями доказано, что Мирамистин оказывает не только бактерицидное, но и выраженное фунгицидное действие. Чувствительны к нему аскомицеты рода *Aspergillus* и рода *Penicillium*, дрожжевые грибы (*Rhodotorula rubra*,

Таблица 1

Минимальные концентрации, в которых различные дезинфицирующие средства инактивируют ВИЧ

Антимикробное средство	Минимальная концентрация, инактивирующая вирус, %
Этиловый спирт	50,00
Гипохлорит натрия	0,10
Параформальдегид	0,50
Перекись водорода	0,30
Нонидет Р40	1,00
Твин-20	Более 2,50
Хлоргексидин	0,02-0,05
Ноноксиол-9	0,05
Мирамистин	0,01

Torulopsis glabrata и т.д.) и дрожжеподобные (*Candida albicans*, *Candida krusei* и т.д.), дерматофиты (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton Kaufman-Wolf*, *Microsporum canis* т.д.), а также другие патогенные грибы, включая резистентную грибковую микрофлору.

Мирамистин обладает противовирусным действием, особенно активен в отношении вирусов гриппа, герпеса, ретровирусов (в том числе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)), парамиксовирусов (корь, паротит), ветряной оспы, лихорадки Денге, аденовирусов и др. [10, 11].

Среди вирусных заболеваний герпетическая инфекция, обусловленная вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, занимает одно из ведущих мест. Для профилактики и терапии ВПГ-инфекции предложено много средств, однако препаратами выбора остаются нуклеозидные аналоги (например, Ацикловир), однако с 1982 года стали регистрироваться штаммы ВПГ, устойчивые к действию Ацикловира (АЦВ), а за последние 10 лет частота выделения таких штаммов резко возросла, особенно от иммунокомпрометированных лиц [12]. По данным разных авторов,

АЦВ-резистентные штаммы ВПГ встречаются в 4–14% случаев у онкологических больных, ВИЧ-инфицированных и лиц, перенесших трансплантацию органов и тканей или получающих длительную иммуносупрессивную терапию.

Мирамистин обладает выраженной противовирусной активностью в отношении АЦВ-резистентных штаммов ВПГ. Препарат проявляет прямое вирулицидное действие и обладает способностью тормозить репликацию вирусов в инфицированных культурах клеток, что приводит к существенному снижению титров инфекционной активности ВПГ. В клинике и эксперименте доказано, что Мирамистин проявляет активность на ранних этапах инфекционного процесса за счет предотвращения адсорбции и пенетрации вируса в клетки хозяина. Учитывая, что механизм противовирусного действия Мирамистина отличается от действия АЦВ, включение Мирамистина в комплексную терапию позволяет не только повысить эффективность лечения, но и снизить распространенность вируса среди лиц групп риска, а также частоту появления штаммов ВПГ, резистентных к действию Ацикловира. Полученные результаты согласуются с ранее выявленной противовирусной

активностью Мирамистина в отношении других разновидностей вирусов [10].

Особо актуальной является профилактика ВИЧ-инфекции. По данным официальной статистики, в 2011 г. в мире зарегистрировано около 50 млн ВИЧ-инфицированных, в России эта цифра составляет 635 тыс., из них более 5,5 тыс. детей.

Исследования анти-ВИЧ активности Мирамистина, проведенные в ведущих лабораториях России, Украины, Швеции, Германии, позволили доказать, что в рабочих концентрациях Мирамистин эффективен для уничтожения внеклеточного и внутриклеточного ВИЧ [13, 14]. Он оказался более активным средством для уничтожения ВИЧ по сравнению с другими дезинфектантами (табл. 1) [13–17].

Разработаны специальные упаковки, позволяющие использовать Мирамистин для профилактики ВИЧ и инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) как у мужчин, так и у женщин (водный раствор в специальном флаконе 50 мл с урологической насадкой).

Клинические исследования, а также многолетний опыт использования Мирамистина для профилактики ИППП доказывают надежность защитного действия при условии соблюдения инструкции по применению [9].

Еще одной проблемой венерологии является недостаточная эффективность лечения хронической и вялотекущей гонореи, негонорейных уретритов, хронической хламидийной инфекции и смешанных урогенитальных инфекций. Учитывая отсутствие резистентности у большинства клинических штаммов гонококков и трихомонад [18] и обнаружение у препарата иммунокорригирующих свойств [19], целесообразно использование препарата для лечения данных форм заболеваний [9].

Мирамистин также обладает выраженным гонококкоцидным действием, превосходящим по антигонококковой активности бензалкония хлорид. Клиническая эффективность Мирамистина подтверждена для профилактики и лечения инфекций, передаваемых половым путем, в первую очередь сифилиса, гонореи и ряда негонорейных заболеваний мочеполового тракта [20–22].

Микробицидный эффект Мирамистина в сравнении с бензалкония хлоридом на возбудителей ИППП в эксперименте представлен в табл. 2. Из полученных данных следует, что в условиях прямого контакта *in vitro* Мирамистин в течение от 1 до 10 мин оказывает

Таблица 2

Результаты определения трепонемо-, трихомонадо- и гонококкоцидного действия водных растворов Мирамистина и бензалкония хлорида

Тест-культура (количество штаммов)	Препарат	Срок до появления признаков микробицидного действия препарата (мин) в зависимости от его концентрации, %					
		0,01	0,008	0,007	0,006	0,005	0,004
<i>T. pallidum</i> (2 штамма)	Мирамистин	1–3	3–7	10	–	–	–
	Бензалкония хлорид	3–5	7–10	15	–	–	–
<i>T. vaginalis</i> (7 культур)	Мирамистин	1–3	5–10	15	–	–	–
	Бензалкония хлорид	5–7	10–15	–	–	–	–
<i>N. gonorrhoeae</i> (30 штаммов)	Мирамистин	3	3	5	15	–	–
	Бензалкония хлорид	5	5	15	–	–	–

Примечание: «–» — отсутствие бактерицидного действия.

микробицидное действие в отношении возбудителей сифилиса, трихомониаза и гонореи. По сравнению с бензалкония хлоридом, Мирамистин оказывал более выраженное трепонемо-, трихомонадо- и гонококкоцидное действие.

Экспериментально-клинические исследования показали, что после курса лечения с применением Мирамистина достоверно возрастает функциональная активность полиморфноядерных лейкоцитов, в то время как в группе сравнения она отсутствовала. Это подтверждает стимулирующее влияние инстилляций Мирамистина в очаге воспаления на показатели местного клеточного иммунитета, сниженного у больных хроническими и вялотекущими урогенитальными заболеваниями [9].

Выраженный положительный эффект был получен у больных с урогенитальным хламидиозом, с применением Мирамистина в качестве местной терапии. Препарат использовался в виде влажалошных ванночек, тампонов, инстилляций в уретру, мочевого пузыря, матки, смазывания цервикального канала. Применение Мирамистина позволяет сократить курс антибиотикотерапии с 3 недель до 10–14 дней, что связано со свойством Мирамистина повышать проницаемость клеточных мембран и способствовать лучшему проникновению антибактериальных средств в очаг воспаления. Местное применение Мирамистина способствует повышению клинической эффективности лечения, сокращению сроков антибиотикотерапии, а также уменьшению количества рецидивов. Представленный метод лечения позволяет сократить число рецидивов заболевания на 60–70% [23, 24].

Способы применения препарата и дозы

В акушерстве и гинекологии с целью профилактики послеродовой инфекции Мирамистин применяют в виде влажалошных орошений до родов (5–7 дней), в родах после каждого влажалошного исследования, а в послеоперационном периоде вводят тампоны, смоченные Мирамистином, во влажалоше с экспозицией 2 ч в течение 5–7 дней; лечение воспалительных заболеваний женских половых органов проводят курсом в течение двух недель путем внутривлажалошного введения тампонов.

В урологической практике в комплексном лечении уретритов и уретропростатитов проводят впрыскивание 2–3 мл Мирамистина в уретру 1–2 раза в день, в течение 10 дней, процедуры проводят

через день; при лечении хламидийного уретрита в комплексной терапии применяют инстилляцию Мирамистина, экспозицией на 10 мин, 2 раза в день, в течение 7 дней; перед диагностическим исследованием Мирамистин вводят в уретру, обработку повторяют по окончании манипуляции.

Для профилактики венерических заболеваний препарат эффективен, если он применяется не позже двух часов после полового акта; содержимое флакона с помощью аппликатора урологического ввести в мочеиспускательный канал на 2–3 мин: мужчинам (2–3 мл), женщинам (1–2 мл) и во влажалоше (5–10 мл); обработать кожу внутренних поверхностей бедер, лобка, половых органов; после процедуры рекомендуется не мочиться в течение двух часов.

Благодаря широкому спектру antimicrobial действия и другим свойствам Мирамистин позволяет значительно повысить эффективность терапии инфекций. ■

Литература

- Афиногенов Г. Е., Елинов Н. П. Антисептики в хирургии. Л.: Медицина, 1987. 144 с.
- Соколова Н. Ф., Федорова Л. С., Цвирикова И. М. Актуальные проблемы клинической микробиологии. В сб. науч. трудов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалея АМН СССР. М., 1989. С. 18–20.
- Регистрационное удостоверение РН 001926/01 от 13.12.2007.
- Криворученко Ю. С. Противомикробные свойства новых ПАВ и обоснование их медицинского применения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1985. 35 с.
- Кривошеин Ю. С., Скуратович А. А., Тышкевич Л. В. и др. Изучение действия поверхностно-активных веществ на возбудителей венерических болезней // Вестн. дерматол. и венерол. 1983. № 8. С. 30–33.
- Krivorutchenko Yu., Marennicova S., Krivoshein Yu. et al. A study of antiHIV activity of the detergent myramistin / Int. Conf. on Med. Biotech. Immunization and AIDS. Leningrad. 1991. V. 1. P. 11.
- Кривошеин Ю. С., Нестерова И. Е., Рудько А. П. Морфологическое изучение влияния поверхностно-активных веществ на кожу и слизистые. Морфогенез и регенерация. Киев, 1977. Т. 72. С. 98–100.
- Кривошеин Ю. С., Скуратович А. А., Тышкевич Л. В. и др. Изучение мутагенного и канцерогенного действия антимикробных поверхностно-активных веществ // Антибиотики. 1984. Т. 29. № 7. С. 519–527.
- Миляевский А. И., Кривошеин Ю. С., Логадырь Т. А., Виницкая Г. А. Эффективность мирамистина в дерматовенерологии // Вестник дерматологии

- и венерологии. 1996. № 2. С. 67–69.
- Агафонов А. П., Скарнович М. О., Петриченко В. А. и др. Изучение in vitro антивирусных свойств мирамистина в отношении вирусов кори и паротита // Антибиотики и химиотерапия. 2005. Вып. 50. № 5–6. С. 17–19.
- Криворученко Ю. Л. Дозозависимая инактивация мирамистином внеклеточного вируса иммунодефицита человека // Вопр. вирусол. 1998. № 3. С. 122–124.
- Bacon T. H., Levin M. J., Leary J. J., Sarisky R. T., Sutton D. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy // Clinical Microbiology Reviews. 2003. V. 16. № 1. P. 114–128.
- Криворученко Ю. Л., Кривошеин Ю. С., Маренникова С. С. и др. Изучение анти-ВИЧ-активности мирамистина // Вопр. вирусол. 1994. № 6. С. 267–269.
- Криворученко Ю. Л. Инактивация мирамистином вируса иммунодефицита человека // Журн. дерматол. и венерол. (Харьков). 1998. № 1 (5). С. 22–24.
- Malamud D. et al. 12 th World AIDS Conference. Geneva, 1998. P. 621. Abstr. № 33149.
- Mayer J. et al. 12 th World AIDS Conference. Geneva, 1998. P. 623. Abstr. № 33158.
- Polisky B., Baron P. A., Gold J. W. M. et al. In Vitro Inactivation of HIV-1 by Contraceptive Sponge Containing Nonoxinol-9 // Lancet. 1988. V. 1. P. 1456.
- Caudez Phaxep. Применение антисептика мирамистина для индивидуальной профилактики и лечения некоторых венерических болезней: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Симферополь. 1991. 18 с.
- Возианов А. Ф., Кривошеин Ю. С., Пасечников С. П. Влияние мирамистина на фагоцитарную активность уретральных гранулоцитов у больных хроническим уретропростатитом // Врач. дело. 1990. № 10. С. 113–115.
- Кривошеин Ю. С., Скуратович А. А., Рудько А. П. Использование поверхностно-активных веществ для профилактики экспериментального сифилиса // Вестн. дерматол. 1983. № 11. С. 29–32.
- Миляевский А. М., Кривошеин Ю. С., Миляевский Ю. А. Экспериментальное обоснование наружной профилактики сифилиса / 4-й съезд дерматовенерологов УССР: тезисы докладов. Киев. 1980. С. 69–70.
- Скуратович А. А., Кривошеин Ю. С., Рудько А. П. Использование поверхностно-активных веществ для профилактики экспериментального сифилиса // Вестн. дерматол. и венерол. 1983. № 11. С. 29–32.
- Нехороших З. Н., Маликова М. В., Кривошеин Ю. С. и др. Комплексное лечение различных форм хламидиозов с применением мирамистина // Таврический медицинский биологический вестник. 1999. № 1–2. С. 13–16.
- Ухаль М. И., Петровский Ю. Б., Маликова М. В. и др. Лечение хламидийных уретритов и простатовезикулитов с использованием мирамистина. Информационное письмо № 67–98. С. 2.

Способ прогнозирования наступления беременности у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, в стандартном длинном протоколе

Г. М. Савельева, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

П. А. Клименко, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Карева, доктор медицинских наук, профессор

Л. М. Каппушева, доктор медицинских наук, профессор

М. П. Клименко, кандидат медицинских наук

М. В. Сукновалова

Л. Х. Бехбудова

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: бесплодие, имплантация, иммунный ответ, рецепторы прогестерона, рецепторы эстрадиола, иммунокомпетентные клетки, вспомогательные репродуктивные технологии.

В условиях демографического кризиса проблема бесплодия приобретает особое значение. Частота бесплодных браков в России превышает 15%, что, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), считается критическим уровнем. Наиболее частой причиной женского бесплодия является полная или частичная непроходимость маточных труб в результате перенесенных заболеваний органов малого таза [1]. Большое значение в положительном исходе программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) играет возраст пациенток. Пациенты позднего репродуктивного возраста составляют самый тяжелый контингент для клиник репродукции: на преодоление бесплодия им требуется намного больше попыток ЭКО и подсадки эмбриона (ПЭ), а следовательно, и экономических затрат. Естественная фертильность женщин с возрастом уменьшается, в 35–39 лет она падает на 26–46%, а в возрасте 40–45 лет — на 95% [2]. Одновременно возрастает количество самопроиз-

вольных аборт, составляя 50–75% у женщин старше 40 лет. Аналогичная тенденция наблюдается и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) — на 1 перенос эмбриона шанс рождения ребенка у женщин младше 35 лет составляет около 41%, в возрасте 35–37 лет — 35%, для возрастной группы 38–40 лет — 25%, 41–42 лет — 15%, 43 лет — 6% и ниже 3% для женщин старше 43 лет [3]. Следовательно, повышение эффективности программ ЭКО и ПЭ особенно актуально у пациенток старшей возрастной группы.

Необходимым условием реализации всей программы ЭКО является успешная имплантация. По этой причине в качестве критерия оценки эффективности ВРТ часто используют этот параметр (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)). В целом под понятием эффективности ЭКО подразумевают долю успешных исходов программы к общему числу попыток. В идеале это соотношение должно равняться 1. Каждая неудачная попытка пагубно отражается не только на психическом, но и соматическом здоровье будущей мамы, поэтому важно не допустить пациентку в протокол, если шансы на успех у нее невысо-

ки. Именно по этой причине в нашей работе пристальное внимание уделено поиску имеющих прогностическую ценность клинико-лабораторных параметров пациенток, которые позволят предсказать исход ЭКО до начала стимуляции суперовуляции.

Прогноз успеха имплантации перед лечением необходим для отбора наиболее перспективных с физиологических позиций пациенток и включения их в программу ВРТ. Такой подход, с одной стороны, повысит эффективность программы ЭКО, а с другой — позволит отдельным пациенткам избежать чрезмерной гормональной нагрузки и получить направленное лечение.

В качестве кандидатов в критерии прогноза эффективности ЭКО могут выступать ключевые регуляторные молекулы имплантации, поддающиеся лабораторному анализу. Имплантация — сложный процесс, включающий взаимодействие эмбриона и тканей репродуктивного тракта, а также гормональных сигналов, модулирующих необходимые компоненты. Имплантация и пролонгация беременности во многом зависят от ответной иммунной реакции организма матери на отцовские антигены эмбриона. В частности, под влиянием прогестеро-

на лимфоциты вырабатывают белок — прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, который оказывает антиабортное действие и способствует сохранению беременности [4]. Следовательно, активность прогестерона пациенток связана с успехом имплантации. При этом различия в уровне прогестерона в плазме крови у пациенток с разными исходами ЭКО не выявлены [5]. Отсутствие имплантации может быть связано с чувствительностью клеток-мишеней к стероиду. В нашем исследовании с помощью радио-лигандного анализа определялось специфическое связывание меченого гормона с иммунокомпетентными клетками, характеризующее общую рецепторную емкость объекта. Используя метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (РТ-ПЦР) мы показали, что связывание прогестерона моноклеарной фракцией осуществляется рецепторами типа mPR. В настоящее время доказано существование 4 типов рецепторов прогестерона — два из них известны как ядерные рецепторы PR-A и PR-B, третий тип — 7 раз пронизывающий мембрану g-белок, связывающий рецептор, именуемый mPR, и четвертый тип — белок, один раз пронизывающий мембрану, под именем PGRMC1 [6]. Два последних варианта рецепторов опосредуют быстрые не геномные эффекты стероида. Рецепторный статус клеток в свою очередь находится под комплексным

Таблица 1

Фракционный состав МНФК обследованных пациенток		
Показатель	Данные исследования, %	Нормативные показатели, %
Т-лимфоциты	57,0 ± 3,5	40–90
В-лимфоциты	14,7 ± 1,0	10–30
Моноциты	6,1 ± 0,8	3–11

контролем, с одной стороны, количество стероидных рецепторов в лимфоцитах увеличивается при их аллогенной или митогенной стимуляции [7]. С другой стороны, существует ауто- и гетерорегуляция стероидных рецепторов половыми гормонами. Рабочая гипотеза нашего исследования основывалась на тезисе, что дисрегуляция стероидного рецепторного аппарата в иммунокомпетентных клетках может быть причиной нарушения имплантации [8]. Следовательно, параметры такой рецепции рационально использовать в качестве маркера прогноза успеха имплантации и, в конечном итоге, ЭКО. Таким образом, целью нашей работы явился анализ рецепции половых стероидов в моноклеарной фракции крови (МНФК) у пациенток, участвующих в вспомогательной репродуктивной технологии, для выявления критерия прогноза успеха ЭКО.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 50 женщин 26–38 лет, включенных в программу ЭКО, которые наблюдались

на базе отделения ЭКО за период осень 2007 — весна 2010 г. (зав. отделением ЭКО КДО — врач высшей категории Е.Г.Лебедева) Центра планирования семьи и репродукции (главный врач центра — главный акушер-гинеколог г. Москвы, чл.-корр. РАМН, профессор М.А. Курцер) и на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В.Сергеева медицинского факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой — чл.-корр. РАМН, профессор Н.Л.Шимановский).

Условиями включения в исследование явилось отсутствие у пациенток тяжелой соматической патологии и выраженных метаболических нарушений, а также бесплодный брак.

Пациенток ретроспективно разделили на две группы в зависимости от результатов лечения: в I группу вошли 28 пациенток с наступившей беременностью, во II — 22 пациентки с безуспешной попыткой ЭКО и ПЭ. Дальнейший анализ результатов проведенных исследований проводился по группам. Анализ анамнестических данных показал, что возраст пациенток

Таблица 2

Клиническая характеристика пациенток обследуемых групп		
Показатель	I группа	II группа
Количество пациенток	28	22
Средний возраст пациенток, лет	32,8 ± 3,5	34,3 ± 3,3
Индекс массы тела	23,2 ± 0,92	24,1 ± 0,86
Возраст наступления менархе, лет	12,4 ± 0,2	12,2 ± 0,3
Длительность менструального цикла, дней	28,6 ± 1,3	28,6 ± 2,0
Длительность менструации, дней	5,4 ± 0,9	5,5 ± 0,8
Частота первичного бесплодия, % (абс.)	25 (7)	31,8 (7)
Частота вторичного бесплодия, % (абс.)	75 (21)	68,2 (15)
Длительность бесплодия, лет	5,6 ± 4,5	6 ± 4,0
Оперативное лечение бесплодия в анамнезе, % (абс.)	68 (19)	64 (14)
Репродуктивный анамнез, % (абс.)		
• роды	10,7 (3)	9 (2)
• медицинский аборт	28,6 (8)	27 (6)
• самопроизвольный выкидыш	21,4 (6)	18 (4)
• внематочная беременность	25 (7)	23 (5)
Факторы бесплодия, % (абс.)		
• мужской	21 (6)	23 (5)
• трубно-перитонеальный	64 (18)	64 (14)
• эндометриоз	25 (7)	14 (3)
• неясного генеза	14 (4)	9 (2)
• поздний репродуктивный возраст (от 37 до 39 лет)	18 (5)	27 (6)
• сочетание нескольких факторов	21 (6)	9 (2)
Количество попыток ЭКО в анамнезе	1,1 ± 1,5	0,7 ± 1

составил в среднем $33,08 \pm 3,40$ года. Большее количество женщин, включенных в исследование, относится к позднему репродуктивному возрасту, тогда как к репродуктивному возрасту относятся 44% исследуемых.

Дальнейший анализ анамнестических данных показал, что пациентки также могут быть разделены на группы по фактору бесплодия, количеству попыток ЭКО, наличию или отсутствию синдрома гиперстимуляции яичников и длительности бесплодия. Пациенткам обеих групп был определен клеточный состав МНФК с помощью проточной цитофлуориметрии. Результаты проведенного анализа находились в пределах референсных значений для данной возрастной группы.

Средние данные по фракционному составу МНФК приведены в табл. 1.

Обе группы пациенток были обследованы по ряду основных анамнестических данных. Эти данные приведены в табл. 2.

Выделение мононуклеарной фракции крови по методу Воутт

Кровь с гепарином (10 мл) разводили таким же количеством прозрачного раствора Хэнкса, то есть в соотношении 1:1. Затем кровь с раствором Хэнкса в объеме 5 мл насаивали на 3 мл теплого раствора фиколлаурографина, после чего центрифугировали 45 минут при 2000 об./мин. После центрифугирования стерильной пипеткой отбирали фракцию мононуклеаров. Полученную фракцию переносили в чистую пробирку и раствором Хэнкса доводили объем до 10 мл. Далее центрифугировали 15 минут при 1600 об./мин, после чего сливали надосадочную жидкость и раствором Хэнкса доводили объем до 10 мл, затем центрифугировали 15 минут при 1600 об./мин. Далее сливали надосадочную жидкость и получали суспензию МНФК. Все операции проводились в температурном режиме $0-4^{\circ}\text{C}$. Выделенную фракцию МНФК периферической крови оценивали с помощью проточной цитофлуориметрии. Полученные данные соответствовали нормативным значениям для данных групп пациентов.

Для определения общего связывания пробы содержали 20 мкМ [9, 10, 12, 13] $^3\text{H-P}_4$ и 1 мМ гидрокортизона и 5 мкМ [10–13] $^3\text{H-E}_2$ в исследуемой фракции крови. Для определения неспецифического связывания пробы дополнительно содер-



жали 3 мМ спиртовой раствор прогестерона и 1 мМ спиртовой раствор диэтилстильбэстрола соответственно. Этанол, после раскапывания, испаряли в токе азота. Затем добавляли исследуемую фракцию крови и инкубировали 60 минут для определения связывания прогестерона и 30 минут — для определения связывания эстрадиола, после чего по 100 мкл суспензии из каждой лунки помещали на стеклянные фильтры и промывали 100-кратным избытком TED-буфера (10 мМ Трис- HCl , 1,5 мМ ЭДТА, 0,5 мМ дитиотреитол; pH 7,4). Стеклянный фильтр из каждой пробы помещали во флаконы с 5 мл сцинтилляционной жидкости для радиометрирования. Все исследования проводились в триплетах. Связывание стероидных гормонов в МНФК выражали в фемтомолях гормона, связанного одним мкл фракции.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 5, для каждой из непрерывных величин приведены среднее (М) и стандартное отклонение (CD) или медиана и верхняя и нижняя квартили в зависимости от типа распределения исследуемой величины. Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялись с использованием критерия Шапиро–Вилка. При сравнении групп пациентов по основным показателям, полученным при включении в исследование, в зависимости от характера распределений использовался U-критерий Манна–Уитни. Для статистического изучения связи между различными

параметрами применялся непараметрический метод — коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение

Результаты определения гормонального статуса пациенток показали, что уровень женских половых стероидов и их соотношение у женщин до лечения в обеих группах находились в пределах нормативных значений. Таким образом, уровень половых гормонов при первичном обследовании пациенток не может служить надежным критерием успеха ЭКО, что совпадает с литературными данными.

Среднее значение специфического связывания эстрадиола в МНФК у пациенток I группы в середине лютеиновой фазы (21–23 день) менструального цикла, предшествующего циклу ЭКО, составило 2,79 фемтомоляр $^3\text{H-E}_2$ /млн клеток. В случае нереализованной попытки ЭКО (II группа) данный параметр составил 2,59 фемтомоляр $^3\text{H-E}_2$ /млн клеток, что оказалось статистически не значимо.

Среднее значение специфического связывания прогестерона в МНФК у пациенток I группы в середине лютеиновой фазы (21–23 день) менструального цикла, предшествующего циклу ЭКО, составило 4,78 фемтомоляр $^3\text{H-P}_4$ /млн клеток. У пациенток с отсутствием имплантации (II группа) данный параметр был в 1,5 раза ниже и составил 3,32 фемтомоляр $^3\text{H-P}_4$ /млн клеток ($p = 0,043$). Выявленное достоверное различие в рецепции прогестерона в сравниваемых группах послужило основанием для использования данного

URIAGE

EAU THERMALE

ГАММА СПЕЦИФИЧЕСКИХ
АДАПТИРОВАННЫХ СРЕДСТВ

СРЕДСТВА ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

МЯГКИЙ УХОД
ЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ
СЛИЗИСТЫМИ ИНТИМНЫМИ ЗОНАМИ

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 •



параметра в качестве критерия прогноза эффективности длинного протокола ЭКО (рис. 1). Для определения пограничных значений данного параметра нами проведен регрессионный анализ.

Дополнительным подтверждением информативности предложенного нами критерия явились отдаленные результаты у пациенток II группы, у которых не наступила беременность в нашем исследовании. В частности, у 10 женщин, имевших более высокие значения уровня рецепторов прогестерона в мононуклеарах, наступила беременность в последующие 2 года — у двоих самопроизвольно, у 8 — в результате повторных попыток ЭКО, в отличие от 12 пациенток с низким значением рецепции половых стероидов, у которых беременность так и не наступила.

С помощью дискриминантного анализа экспериментальных данных нами вычислено пороговое значение уровня рецепции прогестерона в МНФК, позволяющее с 95% уверенностью прогнозировать принадлежность конкретной пациентки к одной из групп. Это пороговое значение уровня рецепторов прогестерона (РП) в МНФК у пациенток на 21–23 день менструального цикла составило 1,3 фемтомоляр/млн клеток, которое и было предложено нами в качестве критерия прогноза эффективности программы ЭКО. Предложенный критерий использован в разработке алгоритма введения пациенток в программу ЭКО с целью повышения эффективности вспомогательной репродуктивной технологии.

На основании полученных данных с целью повышения эффективности ЭКО нами разработан алгоритм введения пациенток в программу (рис. 2). При соблюдении всех требований к включению пациенток в цикл ЭКО первым этапом предлагается проведение анализа рецепции прогестерона в мононуклеарах в середине лютеиновой фазы менструального цикла. Уровень РП более 1,3 фемтомоляр/млн клеток будет расцениваться как положительный прогностический признак успеха ЭКО, у пациенток с более низкими значениями предложенного критерия стимуляция супероолюции будет отложена на время проведения предгравидарной подготовки. По материалам исследования получен патент № 2430379 от 27.09.11 [14].

Экзамен алгоритма на обучающей выборке показал, что чувствительность предложенного критерия составила 81%, а специфичность 53%, что удовлетворяет требованиям к показателю прогностических возможностей маркера (AUC). AUC — это вероятность отличить больного от здорового, ориентируясь на маркер. В нашем случае данная величина составляет 0,71 и является хорошим классификатором в прогностической ценности маркера.

Заключение

Специфическое связывание прогестерона в МНФК у пациенток с успешной имплантацией в среднем выше в 1,5 раза ($p = 0,043$) по сравнению со второй группой пациенток с отсут-

ствием имплантации. Разработан алгоритм введения пациенток в программу ЭКО на основании значения специфического связывания прогестерона в МНФК, равного 1,3 фемтомоляр/млн клеток. ■

Литература

- Кулаков В. И. Репродуктивное здоровье населения России // Consilium medicum. 2007. № 2. С. 26.
- Maroulis G. B. Effect of aging on fertility and pregnancy // Seminars Reprod Endocrinol. 1991. С. 165.
- Coulam C. B., Roussev R. G. Increasing circulating T-cell activation markers are linked to subsequent implantation failure after transfer of in vitro fertilized embryos // AJRI. 2003. № 50. С. 340–345.
- Genazzani A. Solvey Farmaceutical Sympos // Synergy Med. Education. 2002. С. 11–13.
- Lessey B., Castlebaum A., Sawin S. et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis // Fertil Steril. 1994. С. 643–649.
- Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы. Учебник. В., 1999. С. 640.
- Radhupathy R. et al. Functions of embryonic interferons and of the main serum proteins specific for pregnancy // Hum Reprod. 2000. С. 713–718.
- Карева Е. Н., Гаспарян Н. Д., Маняхина А. Е., Горенкова О. С. Рецепторы прогестерона и эстрадиола в мононуклеарной фракции клеток периферической крови у пациенток позднего репродуктивного возраста с миомой матки // Психофармакология и биологическая наркологи. 2007. № 7. С. 1717–1718.
- Алиева К. У. Оптимизация подготовки эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения у пациенток с нарушением маточной гемодинамики. Автореф. дис. канд. мед. наук. 2007. С. 23.
- Анишина М. Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее // Проблемы репродукции. 2002. № 3. С. 6–15.
- Бассалык Л. С. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. М.: Медицина, 1987. С. 223.
- Вихляева Е. М., Железнов Б. И., Запорожан В. Н. и др. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е. М. Вихляевой. М.: Медицинское информационное агентство, 1997. С. 154.
- Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 1. С. 38–44.
- Савельева Г. М., Шимановский Н. Л., Клименко П. А., Карева Е. Н. и др. Способ прогнозирования наступления беременности в программе ЭКО и ПЭ в стандартном длинном протоколе стимуляции супероолюции / Изобретения. Полезные модели. № 272011. С. 940.

Аминокислоты и микроэлементы в парентеральном питании у детей

Ю. В. Ерпулёва, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: дети, внутривенное парентеральное питание, растворы аминокислот, микроэлементы, иммунонутриенты, дозировка.

В клинической педиатрии нередко возникают ситуации, когда ребенок по тем или иным причинам не хочет, не может или не должен принимать пищу естественным путем. В таких ситуациях на помощь приходит внутривенное парентеральное питание (ПП) [1–4].

Необходимость ПП объясняется тем, что ребенка, особенно раннего возраста, нельзя длительный период оставлять без питания, так как его рост и развитие продолжается и во время заболевания. В подобных ситуациях перед лечащим врачом наиболее остро встает проблема обеспечения ребенка всеми необходимыми нутриентами. Данная задача усугубляется тем, что в случае болезни дети значительно сильнее, чем взрослые, страдают при недостаточном питании, что обусловлено некоторыми анатомо-физиологическими особенностями их организма [2, 5–10]:

- небольшая масса тела (меньшие запасы питательных веществ);
- быстрые темпы роста, приводящие к повышенной потребности в энергии и питательных веществах;
- структурно-функциональная незрелость различных органов и систем организма, особенно у недоношенных и детей раннего возраста;
- меняющаяся потребность в нутриентах в разные возрастные периоды.

У растущего ребенка единственным источником восполнения потерь заменимых и незаменимых аминокислот служат белки пищи [5, 11–13]. Белок является основой многих биологически важных активных веществ. При недостаточном поступлении белка с пищей в печени снижается синтез специфических белков и ферментов, в том числе принимающих участие в синтезе аминокислот [14, 15]. В этой связи особую актуальность приобретает назначение ПП, способного обеспечить организм ребенка в необходимых аминокислотах, лишенных по различным причинам возможности естественного перорального питания [16–19].

В цитоплазме большинства клеток содержится 20 аминокислот, из которых организм синтезирует специфические белки [14, 15, 20]. Восемь аминокислот не могут быть синтезированы в организме и должны поступать в кровь в готовом виде через кишечник (после гидролиза белка) или парентеральным путем [7–10, 14]. Эти аминокислоты называются незаменимыми (эссенциальными). К ним относятся валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин [14, 20]. Суточная потребность человека в каждой из незаменимых аминокислот составляет около 1 г, остальные 12 аминокислот (аланин, аргинин, аспарагин, цистин, цистеин, глутамин, глицин, орнитин, гистидин, серин, тирозин, таурин)

могут превращаться из одной в другую и называются заменимыми (неэссенциальными) [15, 21].

Однако это деление условно, поскольку существуют переходные формы, например цистин и тирозин, которые в нормальных условиях являются заменимыми, но при определенных обстоятельствах, когда невозможны нормальные метаболические процессы, становятся незаменимыми, например, при критических состояниях и у новорожденных [11–13, 18]. Некоторые аминокислоты, в избытке получаемые организмом в нормальных условиях, например глицин, не утилизируются полностью и в больших количествах выделяются почками [11–13, 18, 22].

К условно незаменимым аминокислотам относятся L-аргинин и L-гистидин, так как в их отсутствие процессы синтеза белка значительно снижены [11–13, 18, 22]. Организм может их синтезировать, но при некоторых патологических состояниях и у маленьких детей они могут синтезироваться в недостаточном количестве [11–13, 15]. Аминокислоты, введенные в организм внутривенно, входят в один из двух возможных метаболических путей: анаболический путь, в котором аминокислоты связываются пептидными связями в конечные продукты — специфические белки; метаболический путь, при котором происходит трансаминация аминокислот [3, 4, 6, 16, 19, 23].

Аминокислота L-аргинин особенно важна, так как она способствует оптимальному превращению аммиака в мочевины. Так, L-аргинин связывает токсичные ионы аммония, которые образуются при катаболизме белков в печени. L-яблочная кислота необходима для регенерации L-аргинина в этом процессе и как энергетический источник для синтеза мочевины [16, 17, 21].

Наличие в препаратах заменимых аминокислот L-орнитин аспартата, L-аланина и L-пролина также важно, так как они уменьшают потребность организма в глицине. Поскольку эта аминокислота слабо усваивается, при ее замене развитие гиперамониемии становится невозможным. Орнитин стимулирует глюкозо-индуцированную выработку инсулина и активность карбамоилфосфатсинтетазы, что способствует увеличению утилизации глюкозы периферическими тканями, синтезу мочевины и, в сочетании с аспарагином, уменьшению уровня аммиака. Содержащийся в растворе фосфор активизирует глюкозофосфатный цикл [19, 21, 24].

Для проведения ПП у детей рекомендуется использовать специализированные растворы аминокислот, наиболее адаптированные по составу незаменимых аминокислот для раннего возраста. В противном случае при использовании аминокислот, предназначенных для взрослых, ребенок не получает в достаточном количестве такие аминокислоты, как глутамин, валин, серин, тирозин, цистеин, таурин, что негативно сказывается на продолжающемся развитии детского организма [11–13, 20, 24, 25].

Кроме того, для обеспечения нормального роста детям требуется более высокое снабжение организма незаменимыми

Таблица 1

Суточная потребность детей раннего возраста в незаменимых аминокислотах

Аминокислота	Количество, мг
Триптофан	17
Лизин	250
Метионин	28
Валин	98
Треонин	116
Фенилаланин	90
Лейцин	116
Изолейцин	70

аминокислотами, чем взрослым. Следует учитывать, что для детей раннего возраста незаменимой аминокислотой также является гистидин, а для маловесных детей незаменимыми также являются цистеин и тирозин [11–13].

Помимо этого, у новорожденных понижена активность фермента фенилаланин-гидроксилазы, обеспечивающего превращение в печени фенилаланина в тирозин [11–13, 20, 25]. По этой причине использование у детей аминокислотных препаратов, предназначенных для взрослых, приводит

к избытку фенилаланина и дефициту тирозина в организме. Избыток фенилаланина оказывает нейротоксическое действие у недоношенных детей, поэтому концентрация ароматических аминокислот в растворах снижена [11–13, 20, 25]. Аминокислоты с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин) способствуют созреванию ЦНС. Таурин, синтезируемый в организме новорожденных из цистеина, также является незаменимой аминокислотой [11–13, 20, 25]. Указанная аминокислота участвует в очень важных физиологических процессах у детей, в частности, в регуляции входящего кальциевого тока, возбудимости нейронов, стабилизации мембран. Таурин способствует развитию сетчатки глаза и всасыванию жирных кислот длинной цепи без участия желчных кислот [11–13, 20, 25].

Суточная потребность детей раннего возраста в незаменимых аминокислотах представлена в табл. 1 [11–13, 20, 25].

Таким образом, от качества аминокислотного раствора, содержащего максимально полный набор незаменимых аминокислот, зависит дальнейшее правильное формирование и созревание органов и систем ребенка, особенно у детей раннего возраста и длительно находящихся на искусственном ПП.

В педиатрии чаще используются так называемые специализированные растворы аминокислот, предназначенные для

Таблица 2

Сравнительный состав растворов аминокислот (содержание в 1 литре раствора для инфузий)

Инфезол® 40		Инфезол® 100	
Компонент	Содержание в 1 литре раствора для инфузий, г	Компонент	Содержание в 1 литре раствора для инфузий, г
Фармацевтически активные ингредиенты			
L-аланин	4,000	Изолейцин	5,850
Глицин	7,000	Лейцин	6,240
L-аргинин	4,550	Лизина моноацетат	10,020**
L-аспартат	2,000	Метионин	4,680
L-глутамат	5,000	Ацетилцистеин	0,673***
L-гистидин	1,350	Фенилаланин	5,400
L-изолейцин	2,100	Ацетилтирозин	2,000****
L-лизина гидрохлорид	2,500*	Треонин	5,000
L-метионин	1,750	Триптофан	2,000
L-лейцин	2,750	Валин	5,000
L-фенилаланин	3,150	Аргинин	9,660
L-треонин	1,600	Орнитина гидрохлорид	2,420*****
L-триптофан	0,500	Гистидин	3,300
L-валин	2,250	Аланин	15,500
		Аспартат	1,910
		Глутамат	5,000
		Глицин	7,550
		Пролин	7,500
		Серин	4,300
Вспомогательные вещества			
Ксилит	50,000	Малат	3,000
Ацетат натрия × 3 H ₂ O	3,400	Ацетат натрия × 3 H ₂ O	3,456
Хлорид калия	1,860	Хлорид натрия	0,625
Хлорид магния × 6 H ₂ O	0,510	Гидроксид натрия	1,324
Гидроксид натрия	0,600	Хлорид калия	3,355
		Хлорид кальция × 2 H ₂ O	0,735
		Хлорид магния × 6 H ₂ O	1,017
Калий	25,0 ммоль	Калий	69,0 ммоль

Примечание: * соответствует 2,00 г L-лизина; ** соответствует 7,10 г лизина; *** соответствует 0,50 г цистеина; **** соответствует 1,62 г тирозина; ***** соответствует 1,9 г орнитина.

Таблица 3

Рекомендованные ежедневные витаминные потребности при парентеральном питании [15, 18]

Витамин	Недоношенные дети	Младенцы	Дети
А, мкг	75–300	300–750	450–1000
D, МЕ	200–500	100–1000	200–2500
Е, мг	3–15	3–10	10–15
К, мкг	5–80	50–75	50–70
В ₁ , мг	0,1–0,5	0,4–0,5	1,5–3,0
В ₂ , мг	0,15–0,30	0,4–0,6	1,1–3,6
В ₅ , мг	0,4–1,5	2–5	0,5–5,0
В ₆ , мг	0,08–0,35	0,1–1,0	1,5–2,0
В ₁₂ , мкг	0,3–0,6	0,3–3,0	3–100
С, мг	20–40	25–35	20–100
Фолиевая кислота, мкг	50–200	20–80	100–500
Биотин, мкг	5–30	35–50	150–300
Ниацин, мг	0,5–2	6–8	5–40

Таблица 4

Потребности в микроэлементах при парентеральном питании [15, 18, 22]

Микроэлемент	Недоношенные дети, на кг/сут	Младенцы, на кг/сут	Дети, в сут
Железо, мкг	100–200	50	100–2500
Цинк, мкг	300–500	100–250	1000–5000
Медь, мкг	20–50	20–30	200–300
Селен, мкг	1–2	2–3	30–60
Марганец, мкг	1–10	1–10	50–250
Молибден, мкг	0,25–2	0,25–10	50–70
Хром, мкг	0,25–3	0,25–2	10–20
Иод, мкг	1–1,5	1–5	50–100

новорожденных, недоношенных и младенцев, находящихся на ПП. На сегодняшний день основными источниками аминокислот при проведении ПП являются растворы кристаллических аминокислот.

Главное современное требование, предъявляемое к растворам аминокислот, — обязательное содержание всех незаменимых аминокислот, синтез которых не может осуществиться в организме ребенка (изолейцин, фенилаланин, лейцин, треонин, лизин, триптофан, метионин, валин).

Рекомендации по введению аминокислот различны в зависимости от возраста ребенка — у новорожденных суточная потребность составляет от 1,1–3,5 (4) г/кг/день, у детей младше 3 лет — до 2,5 г/кг, с 3–5 лет — от 1 до 2,1 г/кг, у детей старше 5 лет — от 1–2 г/кг/массы тела [4, 6, 18, 22, 23].

Растворы аминокислот Инфезол® 40 и Инфезол® 100 содержат все незаменимые аминокислоты, которые не могут быть синтезированы организмом самостоятельно (табл. 2). Инфезол® 40 и Инфезол® 100 дополняют друг друга. Инфезол® 40 применяется для профилактики и лечения умеренного дефицита аминокислот. Инфезол® 40 может вводиться через периферический венозный катетер и содержит ксилит, который предотвращает протеолиз. Инфезол® 100 подходит для состояний с высоким дефицитом аминокислот и содержит 19 из 20 аминокислот.

При использовании ПП необходимо помнить о витаминах и микроэлементах (табл. 3 и 4).

Среди всех микроэлементов для нормального функционирования органов и систем ребенка особое значение имеют цинк, селен и медь, которые являются обязательным компонентом антиоксидантной системы [16, 26, 27]. Цинк входит в состав многих белков,

Инфезол® 40/100

аминорисольват для парентерального питания

Решение проблемы
нутритивной недостаточности



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР

Лечение и профилактика
белково-энергетической
недостаточности

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕДИЦИН

ООО «Берлин-Хеми» ИНН 50/001/2012/017, г. Москва
Представительский отдел, д. 10, 102 «А» шоссе на Митино, Битка 8
Подробная информация и инструкции к применению в инструкции по применению.
Информация о препаратах и услугах: 8 (800) 200 11 11, 8 (495) 318 11 11, 8 (495) 318 11 11

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

регулирующих уровень транскрипции и биосинтеза нуклеиновых кислот и протеинов [19, 21]. Снижение уровня содержания цинка сопровождается угнетением активности металлопротеиназ, что приводит к нарушению фагоцитоза, присоединению инфекции при неадекватном иммунном ответе [25].

Селен является неотъемлемым компонентом каталитического центра основного фермента антиоксидантной системы — глутатионпероксидазы, обеспечивающей инактивацию свободных форм кислорода [27, 28]. Он необходим для антиоксидантной защиты клеточных мембран, потенцирует действие других антиоксидантов — токоферола, ретинола и др. Селен повышает реакцию лимфоцитов на различные митогены, повышает продукцию интерлейкинов-1 и 2, участвуя в реализации клеточного и гуморального иммунных ответов [27–29].

Несмотря на положительные стороны проведения ПП в ряде случаев отмечаются негативные стороны, наиболее частыми из которых являются жировая иммуносупрессия, передозировка нутриентами, гипергликемия, гипертриглицеридемия, атрофия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (при дефиците энтерального питания), увеличение риска септических осложнений [30, 31]. При продолжительном проведении ПП у детей наступает атрофия слизистой оболочки кишечника, что может сопровождаться ее изъязвлением, атрофией секретирующих желез, последующей ферментной недостаточностью, холестазом. При этом нарушается кишечный микробиоценоз и наблюдается атрофия ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани, что приводит к снижению общей иммунной защиты [2, 23, 32].

Помимо вышесказанного, до сих пор остается открытым вопрос о клинической значимости наличия некоторых незаменимых аминокислот или различия в концентрации незаменимых и не незаменимых аминокислот у детей разных возрастных групп. Остаются сомнения по поводу того, что универсальный аминокислотный состав инфузионных растворов может подходить для всех пациентов, так как потребность в аминокислотах зависит от возраста и заболевания.

Вместе с тем надо хорошо понимать, что на первом месте при лечении больных в критических состояниях стоит максимальное обеспечение ребенка классическими ингредиентами (жиры, белки и углеводы) в адекватных количествах и формах (ЭП и ПП). Парентеральное питание, дополнительно обогащенное фармаконутриентами (селеном, цинком, медью), иммунодобавками (рыбий жир, глутамин, аргинин и др.), в большинстве исследований показывает положительный биологический и клинический эффект (снижается воспаление, предотвращается развитие ответа острой фазы). Однако необходимы дальнейшие крупномасштабные, многоцентровые исследования для подтверждения эффективности использования специализированных аминокислот (глутамин, аргинин) у детей в критических состояниях. ■

Литература

1. Ернулева Ю. В. Лечебное питание детей с тяжелой ожоговой травмой // Вопросы современной педиатрии. 2004, № 6, т. 3, с. 76–78.
2. Ернулева Ю. В. Опыт применения смесей для энтерального питания у детей в условиях интенсивной терапии // Вопросы современной педиатрии. 2005, т. 4, № 5, с. 59–61.
3. Ернулева Ю. В., Лекманов А. У. Современные проблемы нутритивной поддержки у детей в ОРИТ: Зачем? Когда? Сколько? // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011, № 3, с. 85–91.
4. Интенсивная терапия в педиатрии. Практическое руководство / Под ред. В. А. Михельсона. М.: ГЭОТАР-мед, 2003, т. 2. 550 с.
5. Детские болезни / Под ред. А. А. Баранова. М., 2002. 879 с.
6. Исаков Ю. С., Михельсон В. А., Штатнов М. К. Инфузионная терапия и парентеральное питание в детской хирургии. М., 1985, 288 с.
7. Смит Б., Хисмен Р., Моррей Дж. Питание ребенка в отделении интенсивной терапии / Интенсивная терапия в педиатрии: Пер. с англ. М.: Медицина, 1995, т. 1, с. 39–68.
8. Углицких А. К., Гадзова И. С., Шилина Н. М. и др. Комплексная оценка пищевого статуса у детей в стационаре // Анестезиология и реаниматология. 2005, № 1, с. 52–57.
9. Углицких А. К., Конь И. Я., Острейков И. Ф. Применение энтерального питания у детей в критических состояниях. Материалы Девятого международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». М., 2005, с. 93–94.
10. Углицких А. К., Конь И. Я., Острейков И. Ф. и др. Обеспеченность основными пищевыми веществами и энергией при искусственном питании у детей в отделении реанимации. Материалы Пятого международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание». М., 2001, с. 82.
11. Скворцова В. А. Алгоритмы вскармливания недоношенных детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
12. Скворцова В. А., Боровик Т. Э. и др. Современные тенденции проблемы вскармливания недоношенных детей // Вопросы совр. педиатрии. 2005, т. 4, № 2, с. 80–84.
13. Скворцова В. А., Боровик Т. Э., Яцык Г. В. и др. Вскармливание недоношенных детей // Лечащий Врач. 2006, № 2, с. 64–68.
14. Ладодо К. С. Лечебное питание в педиатрической практике // Вопросы питания. 1996, № 5, с. 30–34.
15. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / Под ред. А. А. Баранова и Л. А. Шеплягиной. М., 2000. 605 с.
16. Dudrick S. J., Mac Fadyen B. V., Van Buren C. T. et al. Parenteral hyperalimentation. Metabolic problems and solutions // Ann. Surg. 1972, v. 176, № 2, p. 259–265.
17. Chwals W. J. Infant and pediatric nutrition. In: Zaloga G. ed. Nutrition in critical care. Mosby. St. Louis, MO. 1994.
18. Koletzko B., Goulet O., Hunt J., Krohn K., Shamir R. For the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group. Guidelines on Paediatric Parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2005; 41: Suppl. 2: S1–S87.
19. Selfart A. Parenterale Ernährung in der Praxis. Berlin: Volk und Gesundheit, 1975, p. 72.
20. Руководство по лечебному питанию детей / Под ред. К. С. Ладодо. М., 2000. 384 с.
21. Вретлинд А., Шенкин А. Успехи в парентеральном питании // Вестн. АМН СССР. 1980, № 2, с. 9–13.
22. Ернулева Ю. В., Лекманов А. У. Основные принципы парентерального питания в педиатрии (рекомендации европейского общества парентерального и энтерального питания — ESPEN) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011; № 2, 82: 88.
23. Интенсивная терапия в педиатрии / Под ред. Дж. П. Моррея, М.: Медицина, 1995, т. 2, с. 72–79.
24. Лейси Дж. М., Кроуч Дж. Б., Бенфелл К. с соавт. Эффекты парентерального питания с добавкой глутамина у недоношенных детей // Journal of Nutrition. 2001; 131 (Supplement): 2585–2589. Материалы Международного симпозиума по глутамину, 2–3 октября 2000 г., Сонста Бич, Бермуды.
25. Лекманов А. У., Ернулева Ю. В. Использование иммунного питания у пациентов в критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. 2010; № 3: 68–71.
26. Grant J. P. Nutritional support in critical ill patients // Ann. Surg. 1994, v. 220, № 5, p. 610–616.
27. Forseville X., Vitox D., Gauzit R. et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients // Critical Care Medicine. 1998, v. 26, № 9, p. 1536–1544.
28. Xavier Forseville, Dominique Vitoux. Selenium et sepsis // Nutrition Clinique et Metabolisme. 1999, sept., v. 13, issue 3, p. 177–186.
29. Wachtler P., Konig W., Senkal M., Kemen M., Koller M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery // J Trauma. 1997; 42: 191–198.
30. Лекманов А. У., Ернулева Ю. В. Раннее энтеральное питание при критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. 2012, № 3, с. 53–56.
31. Рудмен Д. Белковая и энергетическая недостаточность питания. В кн.: Внутренние болезни. Пер. с англ. М.: Медицина, 1993, т. 2, с. 386–396.
32. Heyland D., Bradley C., Mandell L. A. Effect of acidified enteral feedings on gastric colonization in the critically ill patient // Critical Care Medicine. 1992; 20: 1388–1394.



Проблема ишемической болезни органов пищеварения в детском возрасте

С. В. Рычкова*, доктор медицинских наук, профессор

В. П. Новикова**, доктор медицинских наук, профессор

*** ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, ** ГБОУ ВПО СПбГМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург**

Ключевые слова: дети, ишемическая болезнь органов пищеварения, нарушение кровотока, чревный ствол, брыжеечная артерия, стеноз, боли в эпигастрии, хирургическое лечение.

При анализе некоторых случаев заболевания, характеризующегося упорным течением, несмотря на самые современные средства применяемой терапии, мы порой понимаем, что за типичной внешностью привычной органической патологии скрывается что-то другое. Одним из таких «теневых» состояний на сегодняшний день является ишемическая болезнь органов пищеварения. Долгое время считалось, что данная патология является уделом пациентов старшего воз-

растного периода и связана с атеросклеротическим поражением сосудов. Однако современные данные показывают, что ишемия органов брюшной полости может проявляться с первых дней жизни ребенка, когда нарушения кровотока по магистральным сосудам обусловлены пороками развития сосудистого русла или изменениями окружающих их тканей различного генеза [1–7].

Понятие об ишемической болезни органов пищеварения как о хроническом заболевании сформировалось сравнительно недавно. Если говорить об истории медицины, первые анатомические описания окклюзии сосудов брюшной полости относятся к сере-

дине XIX века; в 1843 г. F. Tiedemann выявил закупорку верхней брыжеечной артерии, приведшей к инфаркту кишечника, в 1869 г. G. Ghiene дал описание окклюзий всех непарных висцеральных артерий, далее в 1883 г. C. Thane на аутопсии выявил изолированную облитерацию чревного ствола. Первое клиническое описание болезни J. Schnitzler относится к 1901 г., а в 1903 г. G. Bacelli вводит в клиническую практику термин «angina abdominalis». С начала широкого применения ангиографии в 1960-х гг. появляются множественные описания случаев ишемических поражений органов желудочно-кишечного тракта. Чаще всего в лите-

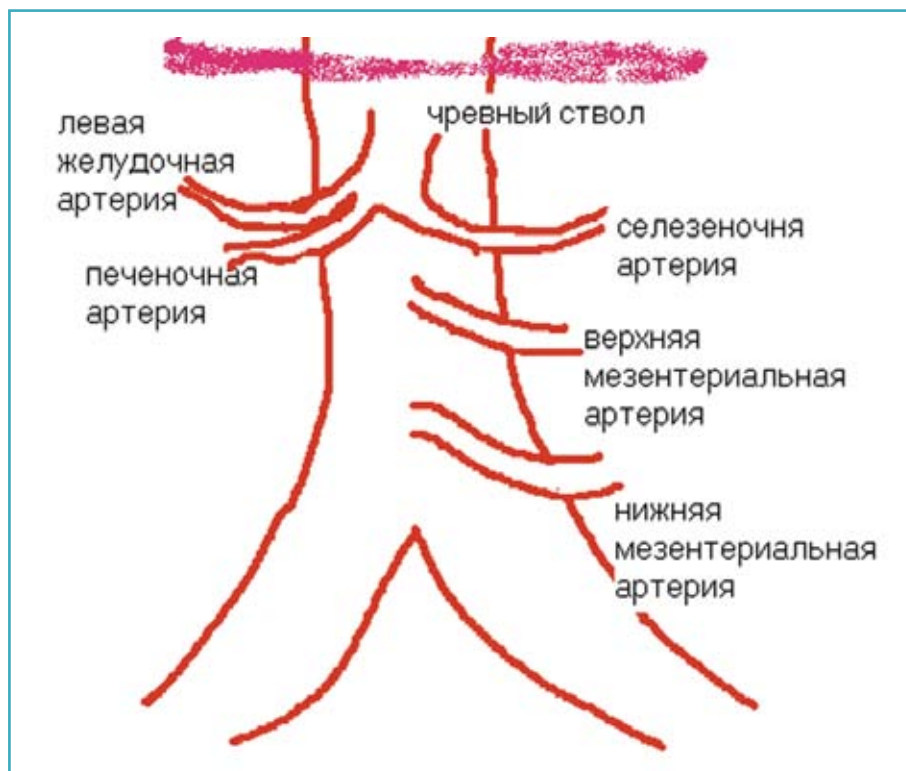


Рис. 1. Схема отхождения магистральных непарных сосудов брюшной полости

ратуре употребляются термины «ишемическая болезнь органов пищеварения», «хронический абдоминальный ишемический синдром», «хроническая ишемия кишечника» и несколько устаревшие «брюшная жаба», «брюшная ангина».

Истинная распространенность заболевания до сих пор неизвестна, однако считается, что у пациентов в возрасте от 0 до 59 лет она составляет 2% всех случаев заболеваний желудочно-кишечного тракта, а у больных старше 60 лет — 14% от всех неопухолевых поражений пищеварительной системы. Подобный рост ишемических поражений в старшем возрастном периоде связан с атеросклеротическим поражением сосудов.

Ишемическое поражение органов желудочно-кишечного тракта развивается в результате снижения объемной скорости кровотока в аорте или в непарных висцеральных артериях (чревной ствол, верхняя или нижняя брыжеечная артерия) [1–7].

Краткая анатомическая справка: брюшная аорта, *aorta abdominalis*, является продолжением грудной аорты (рис. 1). Она начинается на уровне 12-го грудного и доходит до уровня 4–5 поясничного позвонка. Чревной ствол, *truncus celiacus*, короткий сосуд длиной 1–2 см, отхо-

дит от передней поверхности аорты на уровне 12-го грудного или 1-го поясничного позвонка в том месте, где аорта выходит из диафрагмы. Артерия направляется кпереди и сразу разделяется на три ветви: левую желудочную, общую печеночную артерию и селезеночную артерию. Верхняя брыжеечная артерия, *a. mesenterica superior*, представляет собой крупный сосуд, который начинается от передней поверхности аорты на 2–3 см ниже чревного ствола. Нижняя брыжеечная артерия, *a. mesenterica inferior*, отходит от передней поверхности брюшной аорты на уровне нижнего края 3-го поясничного позвонка. Верхняя и нижняя мезентериальные артерии дают ветви, обеспечивающие кровоток во всех отделах кишечника.

Причиной снижения объемной скорости кровотока в артериях могут быть врожденные пороки развития сосудов; аплазия или гипоплазия артерий/аорты, врожденный стеноз артерий/аорты. Кроме того, сужение просвета сосуда может быть обусловлено сдавлением извне; медиальной ножкой диафрагмы, серповидной связкой диафрагмы, увеличенными чревными лимфатическими узлами, структурами чревного нервного сплетения, рубцовыми изменениями окружающих сосудов тканей, а также

вследствие узелкового периартериита, облитерирующего эндартериита, атеросклероза или за счет спастического состояния неизмененных артерий при никотиновой интоксикации и/или передозировки.

Тяжесть клинических проявлений зависит не от степени стеноза или количества пораженных артерий, а от адекватности коллатерального кровотока (именно поэтому при поражении парных сосудов ишемические поражения не развиваются) и степени выраженности циркуляторных нарушений в данном артериальном бассейне. Клинические проявления всегда определяются регионом нарушенного кровообращения.

Чревной ствол снабжает кровью печень, поджелудочную железу, желудок и верхнюю половину двенадцатиперстной кишки. Вследствие этого клиническими масками ишемии в бассейне чревного ствола являются хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, это могут быть упорно рецидивирующие язвенные дефекты или даже каллезные язвы, стеатоз печени, хронический панкреатит. Причем для течения этих заболеваний характерен рецидивирующий характер, длительное сохранение клинической симптоматики даже на фоне комбинированной терапии, рецидивирование эрозивно-язвенных дефектов и замедленная их репарация, дистрофические и атрофические изменения органов.

Верхняя мезентериальная артерия обеспечивает кровоток в поджелудочной железе и части двенадцатиперстной кишки, тощей и подвздошной кишке, слепой кишке и червеобразном отростке, восходящей толстой и большей части поперечно-ободочной кишки. Хроническая ишемия в регионе верхней мезентериальной артерии сопровождается клиникой дуоденита, панкреатита, энтерита, возможно даже развитие синдрома мальабсорбции, проявление терминального илеита, колита.

Нижняя мезентериальная артерия кровоснабжает часть поперечно-ободочной кишки, нисходящую ободочную кишку, сигмовидную кишку, часть прямой кишки. Поражение в данном регионе характеризуется клиникой ишемического колита.

Помимо типичных органных масок, вне зависимости от уровня снижения объемной скорости кровотока, для ишемической болезни органов пище-

варения существуют общая клиническая симптоматика. Так, в начальной стадии на фоне привычных симптомов хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, у больных после обильной еды начинает появляться вздутие живота с неопределенными болями, кратковременно возникают парезы кишечника. Состояние в этих случаях улучшается после приема спазмолитиков (Но-шпа, папаверин и т.п.), тепловых процедур. При прогрессировании заболевания боли возникают уже при умеренном объеме принятой пищи, через 1–2 часа после еды, резкие, иногда кинжальные, неопределенной локализации, сопровождаются метеоризмом, диареей. На этой стадии формируется классический синдром «*angina abdominalis*» — спастические боли в эпигастрии через 20–60 минут после еды, особенно обильной, иррадиация в спину и/или по всему животу. Больные в этот момент беспокойны, пытаются занять вынужденное положение, бесконечно его меняют, не находя облегчения ни в одном из них. При осмотре пациента отмечается расхождение между выраженностью жалоб и практически отсутствием болевой симптоматики при пальпации живота. Подобные эпизоды зачастую расценивают как симуляцию или приравнивают к психосоматическим расстройствам. При дальнейшем прогрессировании заболевания больные отказываются от еды из-за страха возникновения болей и при этом теряют в весе. На органном уровне типично в эту стадию образование одиночных или множественных торпидных язвенных дефектов на слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой или толстой кишки, возможно развитие гемоколита, синдрома мальабсорбции.

Диагностика

Ишемическую болезнь органов пищеварения необходимо исключать при рефрактерном течении «основного заболевания» на фоне традиционной или прогredientной терапии, при постоянных выраженных болях в эпигастрии, усиливающихся после еды и/или физической нагрузки, наличии приступов «*angina abdominalis*», несоответствии самооценки (пациент чувствует себя тяжелобольным) объективным данным (при пальпации живота болезненность мало выражена). В анам-

незе возможны оперативные вмешательства, которые не принесли облегчения. При пальпации живота, как правило, специфических особенностей не отмечается; определяется разлитая болезненность в эпигастрии, по ходу кишечника. Иногда удается выявить пульсацию сосудов. К сожалению, аускультация практически не используется при осмотре живота, а именно она позволяет получить убедительные данные за сужение сосудистого русла магистральных артерий — систолический шум между мечевидным отростком и пупком.

Инструментальная диагностика: признаки стеноза (при стенозе аорты или стенозе магистральных сосудов близко от аорты) можно заподозрить при скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости в обычном режиме при локации абдоминальных сосудов (рис. 2), диагноз подтверждается при доплерографии сосудов брюшной полости, по возможности, проводится дуплексное или триплексное сканирование сосудов. До сих пор самым надежным и информативным методом диагностики, но, увы, и самым нагрузочным для пациента является ангиография.

Лечение

Проводится терапия основного заболевания — «органной маски».

При длительно существующей ишемии неизбежно развивается хронический процесс в ишемизированном органе, однако необходимо учитывать, что в основе его развития лежат преимущественно дистрофические изменения. Кроме того, вне зависимости от уровня поражения больным рекомендуется регулярный и частый прием пищи небольшими порциями, исключаются продукты, вызывающие метеоризм. После еды показан отдых в положении лежа и с теплой грелкой на животе. Рекомендуется ограничение физической нагрузки. Из медикаментозных препаратов в начальной стадии заболевания назначаются спазмолитики и средства, нормализующие кровообращение; Но-шпа, Эуфиллин, Курантил, Трентал и т.п. в возрастных дозировках, короткими курсами. При прогрессировании заболевания назначаются сосудорасширяющие препараты в возрастных дозировках; Сустанг, Нитронг — 2 раза/день, Нитросорбид или Кордарон — 3 раза/день, можно назначать препараты пролонгированного действия типа Моночинкве ретард 1 раз/день. Лечение курсовое — 2–3 недели, в среднем 4–5 курсов/год. При обильном приеме пищи — ферментные препараты. При ухудшении состояния сосудорасширяющие препараты применяются постоянно и решается вопрос о хирургическом лечении.

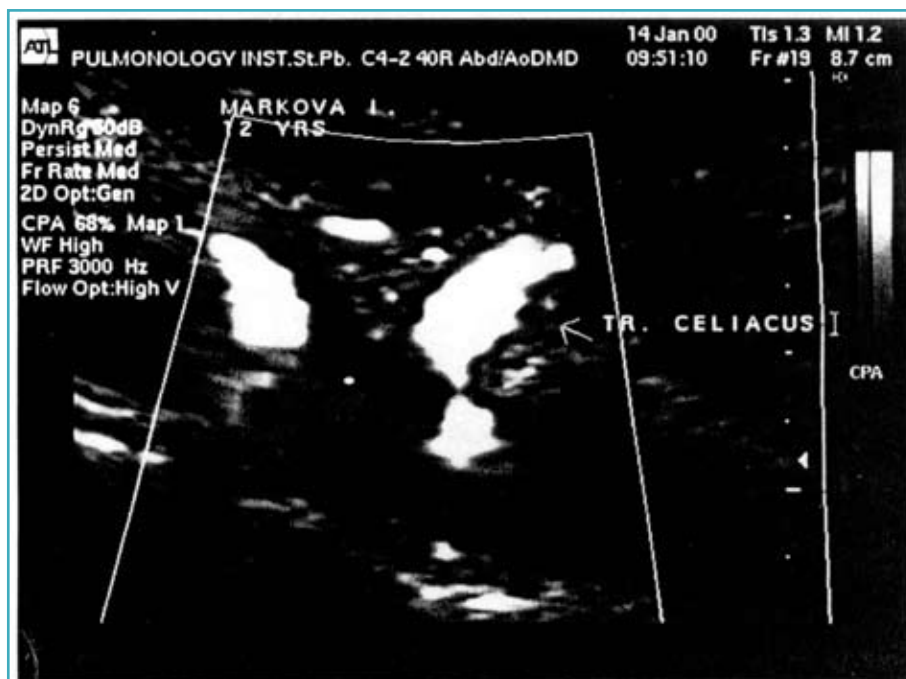


Рис. 2. УЗДГ пациентки Ирины М. до лечения: гемодинамически значимый компрессионный стеноз чревного ствола

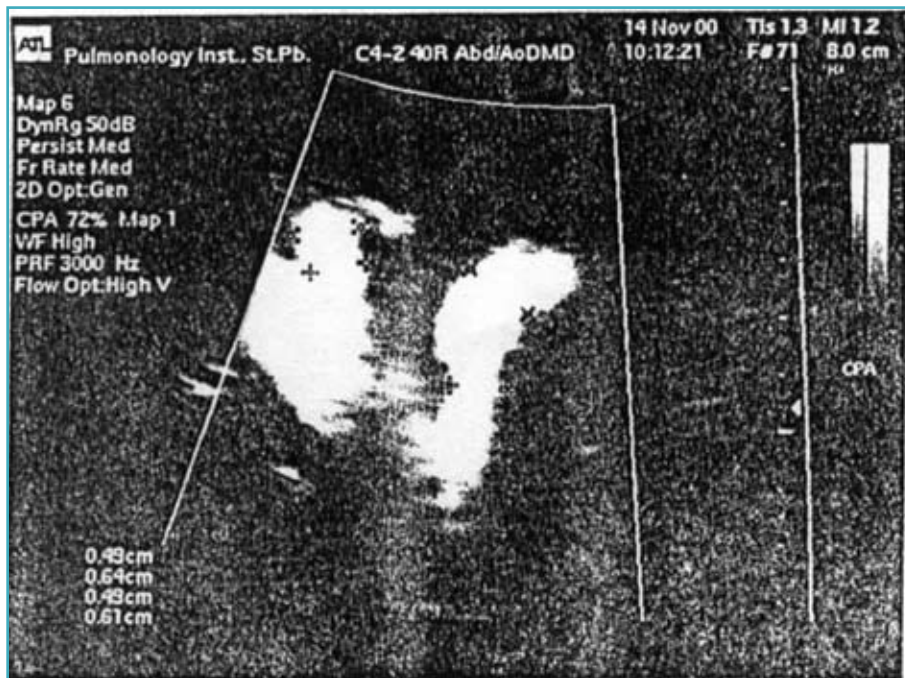


Рис. 3. Допплерография чревного ствола через 10 мес после оперативного лечения (нарушения гемодинамики не определяются), Ирина М.

Клинические примеры

Пример № 1

Ирина М., 16 лет. Девочка находилась под наблюдением гастроэнтеролога с 13 лет, когда впервые поступила в детскую больницу с жалобами на интенсивные боли в эпигастрии, отдающие в правое подреберье и спину, иногда опоясывающие, ночные боли. Боли не купировались приемом спазмолитиков, антацидных препаратов. Диспепсические расстройства были выражены умеренно, стул нормальный.

Согласно анамнезу болезни, больной себя считает в течение 2 недель, когда на фоне ОРВИ (ларинготрахеит), протекавшего с приступами мучительного кашля, появились боли в животе. Амбулаторно наблюдалась педиатром, назначены Но-шпа, Алмагель, Анальгин, улучшения не получено. Осмотрена хирургом — данных за острую хирургическую патологию со стороны органов брюшной полости не выявлено. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) получены признаки дискинезии желчевыводящих путей. Для углубленного обследования девочка направлена в стационар.

Анамнез жизни: девочка из семьи с отягощенной наследственностью по заболеваниям органов пищеварения; у отца — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *H. pylori* (+), у сестры — хронический гастродуо-

денит *H. pylori* (-). Девочка от второй беременности с токсикозом второй половины. Роды вторые срочные, вес 3500 г, рост 51 см. На первом году жизни наблюдалась невропатологом по поводу перинатальной энцефалопатии. Росла и развивалась соответственно возрасту, до 7 лет практически не болела. В 7 лет перенесла сотрясение головного мозга, после которого стала жаловаться на головные боли и боли

в области сердца. В 13 лет, за 5 месяцев до госпитализации, наблюдалась хирургом по поводу вдавленного перелома грудины вследствие падения с высоты. После травмы боли в сердце участились.

Согласно объективным данным, девочка правильного телосложения, пониженного питания. Кожа, слизистые без особенностей. Множественные стигмы дизэмбриогенеза. Функциональный систолический шум. Живот мягкий, положительный симптом Менделя, умеренная болезненность в эпигастрии, положительные пузырьные симптомы. Стул, диурез нормальный.

Результаты обследования показали, что общеклинические данные в пределах нормы. Обследование методом эхокардиографии показало наличие в полости левого желудочка добавочной хорды и умеренно выраженную дисфункцию папиллярных мышц.

Осмотр невропатолога: астеноневротический синдром. Осмотр кардиолога: вегетососудистая дистония. УЗИ брюшной полости: отмечены мелкие гиперэхогенные включения в ткани поджелудочной железы. Реогастрография: кислотообразующая функция желудка повышена. Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС): эрозивный антральный гастрит *H. pylori* (+).

Пациентка получала следующее лечение: режим, диета 1в, эрадика-



Рис. 4. Эхограмма сосудов брюшной полости, Елена С.



Рис. 5. Эхограмма непарных артерий брюшной полости (аорта, чревный ствол и верхняя мезентериальная артерия) при их нормальном отхождении

ционная терапия, Алмагель, физиотерапия, симптоматическое лечение. На фоне проводимого лечения самочувствие несколько улучшилось. Однако за время госпитализации, в течение 3 недель, девочка неоднократно жаловалась на приступы сильных болей в животе, при объективном осмотре болевые симптомы в это время практически не определялись. Девочка осмотрена заведующим отделением, состояние расценено как симуляция по причине нежелания посещать школу. Пациентка выписана под наблюдение гастроэнтеролога.

Спустя 2 месяца после госпитализации у пациентки вновь появились приступы сильных болей в животе. Ухудшения состояния связывали с пищевыми погрешностями — частые праздничные застолья (новогодние каникулы). Обследована в амбулаторном режиме. На УЗИ органов брюшной полости — признаки объемного образования в воротах селезенки. Компьютерная рентгенотомография и повторное УЗИ патологических изменений не выявили. ФГДС выявила атрофические изменения слизистой антрального отдела желудка. При осмотре девочки обращало на себя внимание несоответствие жалоб на сильные боли в животе и отсутствие болевых ощущений при пальпации живота. По совокупности данных (несоответствие жалоб

и объективных данных, прогрессирующие атрофические изменения слизистой оболочки желудка) был заподозрен стеноз чревного ствола. Девочка направлена на доплерографию сосудов брюшной полости. По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) (рис. 2): брюшная аорта: контуры ровные, четкие, кровоток обычный. Верхняя брыжеечная артерия: устье 0,7 см, ствол 0,6 см, кровоток ламинарный, компенсаторно ускорен до 2,5 м/с.

Чревный ствол: устье отчетливо сужено до 0,15–0,2 см, с постстенотическим расширением до 0,8 см, кровоток резко ускорен, турбулентный до 3 м/с.

Таким образом, по данным УЗДГ получены данные за гемодинамически значимый компрессионный стеноз чревного ствола. Спустя месяц девочка прооперирована, проведено рассечение соединительнотканых тяжей, сдавливающих чревный ствол. Генез этих соединительнотканых образований был расценен двояко, во-первых, они могли быть врожденного характера, как проявление дисплазии соединительной ткани, во-вторых, как следствие посттравматических спаечных процессов после вдавленного перелома грудины. После оперативного лечения девочка чувствует себя хорошо, к гастроэнтерологу обращается редко.

Пример № 2

Елена С., 14 лет, обратилась к врачу по поводу сильных рецидивирующих

болей в животе с преимущественной локализацией в верхнем отделе. При осмотре пациентки была отмечена пульсация в эпигастральной области, при пальпации эпигастрия пульсация брюшной аорты расценена как выраженная. Аускультативно — систолический шум в эпигастрии. На скрининговом УЗИ брюшной полости (рис. 4) было выявлено изменение строения брюшного сегмента аорты — выраженное расширение верхних отделов и аномальное отхождение артерий. Для сравнения ниже приведена эхограмма нормального отхождения сосудов брюшной полости (рис. 5). В связи с выявленной сосудистой патологией больная была направлена на углубленное обследование, по итогам которого выявлен сочетанный порок развития сосудов брюшной полости — стеноз аорты и стеноз чревного ствола и было рекомендовано хирургическое лечение. ■

Литература

1. Поташов Л. В., Князев М. В., Игнашов А. М. Ишемическая болезнь органов пищеварения. Л.: Медицина. 1985. 216 с.
2. Игнашов А. М., Канаев А. И. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. акад. И. И. Мечникова. 2004. № 2. С. 137–140.
3. Игнашов А. М., Канаев А. И., Курков А. А., Перлей В. Е., Новикова А. С. Компрессионный стеноз чревного ствола у детей и подростков (клиника, диагностика и хирургическое лечение) // Вестник хирургии. 2004. № 5. С. 78–81.
4. Игнашов А. М., Тюрина Т. В., Перлей В. Е., Новикова А. С., Канаев А. И., Росуховский Д. А. Хроническая рецидивирующая боль в животе и нейровегетативные расстройства у детей и подростков при синдроме компрессии чревного ствола // Амбулаторная хирургия. 2006. № 1 (21). С. 18–21.
5. Игнашов А. М., Перлей В. Е., Канаев А. И., Курков А. А., Новикова А. С., Росуховский Д. А. Хроническая рецидивирующая абдоминальная боль в связи с компрессионным стенозом чревного ствола у детей и подростков // Тезисы выездного пленума НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии». Новосибирск, 2004. С. 298–299.
6. Канаев А. И., Игнашов А. М. Клиника, диагностика, лечение синдрома компрессии чревного ствола // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. акад. И. И. Мечникова. 2006. № 3. С. 125–129.
7. Комиссаров И. А., Игнашов А. М., Комаров К. М. Хронические боли в животе у детей. Возможные причины и лечение // Детская хирургия. 2006. № 3. С. 19–23.

Елена Говоркова: Нужны новые противовирусные препараты

Елена Говоркова (MD, PhD) является директором лаборатории в отделе инфекционных заболеваний Детского исследовательского госпиталя им. Св. Иуды (г. Мемфис, США) и ведущим специалистом Американского национального центра по изучению и контролю гриппа. Ее научные интересы фокусируются на исследовании эффективности препаратов против вирусов гриппа (включая высокопатогенные штаммы), а также изучении молекулярно-биологических и генетических свойств резистентных вирусов. Автор 90 с лишним оригинальных научных публикаций и нескольких патентов. Состоит членом ряда международных научных обществ, а также членом редакционных советов журналов *Antiviral Research*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *Vaccines*, *Journal of Infectious Diseases*.

Елена Говоркова возглавляет исследование оригинального украинского противовирусного препарата Амизон на территории США. Мы попросили ответить ее на вопросы, касающиеся исследования.

— В каком направлении развивается наука сегодня в поиске новых препаратов для лечения гриппа и ОРВИ?

— Проблема лечения и профилактики гриппа и ОРВИ никогда не теряла своей актуальности, а после вспышек так называемого «птичьего» гриппа и пандемии «свиного» гриппа в 2009 г. стала еще более насущной. Это обусловлено как необходимостью поиска эффективной терапии тяжелых случаев заболевания, так и возможностью возникновения резистентности вирусов к существующим лекарственным препаратам. Например, эпидемические штаммы вируса гриппа А подтипов H1N1 и H3N2 стали нечувствительны к препарату ремантадин. Понятно, что в подобных условиях возрастает роль комбинированной терапии.

Разработка противовирусных препаратов ведется по нескольким перспективным направлениям. Это поиск препаратов с прямым действием на возбудителя (ингибиторы нейраминидазы, гемагглютинаина, полимеразной активности). Это и препараты, защищающие клетки человека от вируса путем ингибирования рецепторов сиаловой кислоты. И, наконец, это лекарственные средства, способные активировать неспецифические механизмы противовирусной защиты (например, различные иммуномодуляторы). При этом желательно, чтобы препараты обладали дополнительными свойствами, которые могут повлиять на процесс патогенеза вирусной инфекции. В частности, важна их противовоспалительная активность, поскольку воспаление играет значительную роль в развитии инфекционного процесса при гриппе и ОРВИ. Избыточные воспалительные реакции могут быть пусковым механизмом для развития осложнений и тяжелых форм этих заболеваний. Характерно, что в настоящий момент



Елена Говоркова, директор лаборатории в отделе инфекционных заболеваний Детского исследовательского госпиталя им. Св. Иуды (г. Мемфис, США) и ведущий специалист Американского национального центра по изучению и контролю гриппа

растет интерес к применению аспирина в качестве противогриппозного средства.

— Какая группа препаратов является основной в схеме лечения гриппа в мировой практике?

— Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует для лечения гриппа два препарата: озельтамивир и занамивир. Они относятся к группе ингибиторов нейраминидазы и блокируют репликацию вирусов гриппа типа А и В. При своевременном применении эти лекарственные средства показали хорошую эффективность и активно используются во всем мире. Однако данный класс препаратов, в силу механизма их действия, может вызывать возникновение резистентных штаммов вируса. Другим моментом, лимитирующим применение ингибиторов нейраминидазы, является широкая циркуляция вирусной микст-инфекции, поскольку в этом случае необходимы препараты, эффективно действующие не только на вирусы гриппа, но и на другие вирусы,

поражающие респираторный тракт. Кроме того, понятно, что следует разрабатывать и внедрять на фармацевтический рынок лекарственные средства, обладающие различными механизмами противогриппозного действия, а не только ингибиторы нейраминидазной активности.

— Какие критерии и новейшие достижения используются для оценки противовирусной активности лекарственных средств?

— Понятно, что разработка и изучение нового лекарственного средства — сложный и многоступенчатый процесс. Поэтому, отвечая на данный вопрос, необходимо разделить доклиническую и клиническую стадии исследования. Доклиническая стадия проводится в культуре клеток и на лабораторных животных. При проведении этих испытаний следует оценить не только эффективность и безопасность препарата, но и понять возможный механизм его действия. В культуре клеток определяют подавление специфической вирусной активности (например, нейраминидазной, гемагглютинирующей, полимеразной) и снижение вирусных титров с установлением дозозависимого эффекта. В экспериментах же на животных оценивают степень защиты от гриппозной инфекции, предоставляемой препаратом.

На клинической стадии исследований наиболее важными остаются критерии оценки состояния пациента: выраженность основных клинических симптомов, продолжительность заболевания, наличие осложнений. Вместе с тем необходимо использовать и вирусологические критерии, позволяющие оценивать уровень снижения репликации вируса в верхних дыхательных путях человека.

Ряд высокотехнологичных современных подходов применяется для установления механизма действия исследуемых препаратов. К ним относятся различные генетические методы, скрининг рецепторов, определение уровня цитокинов и хемокинов.

— Существуют ли на рынке США и в мире препараты, схожие по своему фармакологическому действию с препаратом Амизон? Насколько они востребованы в клинической практике?

— Амизон был создан в Институте фармакологии АМН Украины и представляет собой оригинальное химическое соединение, относящееся к производным изоникотиновой кислоты. По результатам проведенных на Украине и в России экспериментальных и клинических исследований препарат оказывает выраженное анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие и при этом обладает противовирусной активностью в отношении возбудителей гриппа и ОРВИ.

Таким образом, Амизон — это оригинальный препарат и к настоящему времени ни на рынке США, ни на рынках других стран химико-фармацевтических аналогов этому препарату нет.

— Насколько обоснованными являются в рамках мировой глобализации многоцентровые исследования? Признаются ли в США результаты исследований, проведенных в других странах мира? Что выигрывает от этого конечный потребитель?

— Во всем мире доклинические и клинические исследования являются неотъемлемым этапом внедрения препарата в медицинскую практику. Разработка инновационного препарата сейчас занимает в среднем 10–12 лет, из которых большая часть времени может быть отведена изучению его эффективности и безопасности.

Подобные исследования могут проводиться на базе одного исследовательского центра в одной стране, а могут быть многоцентровыми и проходить одновременно во многих странах.

Преимуществом многоцентровых исследований является возможность включения большого количества участников в различных географических точках, возможность сравнить результаты, полученные в различных центрах, возможность проследить закономерности проявления фармакологического эффекта и получить наиболее объективные результаты. Важным моментом является также обмен новыми технологиями и опытом проведения исследований на международном уровне. Исследования Амизона проводились не только на Украине и в России, но и в Германии и Англии.

Результаты исследований, проведенных в других странах мира, в США учитываются. Разумеется, это не исключает необходимости проведения дополнительных испытаний того или иного препарата. Ну а конечный потребитель (то есть мы с вами) получает дополнительную уверенность в эффективности и безопасности используемого им лекарственного средства.

— Представляет ли для Вас научный интерес участие в исследованиях препарата Амизон в США?

— Я уже отмечала важность разработки и выхода на фармацевтический рынок новых эффективных противовирусных препаратов. С учетом того, что Амизон — это, в первую очередь, оригинальное химическое соединение, интерес к участию в его исследованиях весьма высок. Думаю, что и практикующим российским врачам небезынтересен сам факт проведения подобных исследований, осуществляемых силами целого ряда научно-исследовательских учреждений США.

— Как Вы оцениваете перспективы включения в стандарты лечения гриппа и ОРВИ препарата Амизон на основании результатов проводимых исследований?

— Эти исследования еще не завершены, и необходимо тщательно проанализировать их результаты. Новый эффективный препарат, конечно же, придется «ко двору». Если проводимые исследования подтвердят его эффективность, то подобная перспектива вполне возможна. При этом следует отметить, что, согласно международным рекомендациям, применение противовирусных препаратов не заменяет вакцинацию, которая остается наиболее эффективным средством контроля за распространением гриппозной инфекции. Противовирусные препараты используются в дополнение к специфической профилактике и для лечения гриппа. ■

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАРТ

ЮБИЛЕЙНЫЙ XX КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ И СТРАН СНГ

«Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей»
19–21 марта, Москва, Центральный Дом Предпринимателя,
ул. Покровка 47/24
Тел./факс : (495) 936-94-74, (495) 487-46-81
www.gastroportal.ru

VIII МЕЖДУНАРОДНАЯ (XVII ВСЕРОССИЙСКАЯ) ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

21 марта, Москва, ул. Островитянова д.1
Тел./факс : (495) 434-61-65
www.pirogovka.rsmu.ru

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

34-я межрегиональная специализированная выставка
20–22 марта, Воронеж, Дворец детей и молодежи, пл. Детей, 1
Тел.: (473) 251-20-12
E-mail: zdrav@veta.ru

V ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

25–27 марта, гостиница «Рэдиссон САС Славянская»,
Площадь Европы, 2
Тел.: (495) 672-11-36
www.congress-infection.ru

ГЕПАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

XVIII Конгресс
25–27 марта, Москва, 1-й Зачатьевский переулок, д.4,
Зал «ИнфоПространство»
РОПИП, EASL
Тел.: 8 (495) 663 90 88
www.rsls.ru

УРАЛЬСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДОРОВЬЯ

«МЕДИЦИНА И ЗДОРОВЬЕ. ЗДРАВООХРАНЕНИЕ
СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ»
«ФАРМАЦИЯ»

VIII межрегиональная специализированная выставка
26–28 марта, Екатеринбург
ВО «Уральские Выставки»
Тел.: +7 (343) 3100330
www.uv66.ru

МЕДИЦИНСКИЙ ФОРУМ «ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ-2013» ОБЪЕДИНЯЕТ ВЫСТАВКИ:

«ФАРМАЦИЯ-2013»
«УХОД И РЕАБИЛИТАЦИЯ-2013»
«КУРОРТОЛОГИЯ: ЛЕЧЕНИЕ И ОТДЫХ-2013»
«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА-2013»
«ДЕЗИНФЕКЦИЯ-2013»

26–29 марта, Башкортостан, г.Уфа, ул. Ленина, д. 50, ДК «Нефтяник»
ООО КИЦ «Лигас» при поддержке Минздрава РБ
Тел.: (347) 253-77-00, 253-77-11, 253-76-05

АПРЕЛЬ

ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 г., Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки
РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

МАЙ

«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-ГАСТРО-2013»

15-ый Международный Славяно-Балтийский
научный медицинский форум
13–15 мая, Санкт-Петербург, Holiday Inn «Московские Ворота»
ООО «Гастро», ООО «Аванетик»
Тел.: (812) 644-53-44
E-mail: gastroforum@inbox.ru
www.gastroforum.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

На правах рекламы

Современные возможности терапии хронических очагов бактериальной патологии глотки типичной и атипичной природы

А. В. Гуров, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Гусева, кандидат медицинских наук

В. В. Руденко

Р. Я. Ордер

Р. А. Резаков

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: тонзиллит, хронический тонзиллит, бактериальная патология, осложнения, бета-гемолитический стрептококк группы А, антибиотики, макролиды, лазерная терапия, фотодинамическая терапия.

Задача терапии воспалительных заболеваний ротоглотки, вследствие большой распространенности последних, неизменно требует пристального внимания не только врачей-оториноларингологов, но и, в силу возможности развития общих осложнений, терапевтов и ревматологов. Однако несмотря на то, что к настоящему времени опубликовано значительное количество научных работ в этой области и доступны для применения современные лекарственные препараты и различные методики лечения, многие врачи-оториноларингологи до сих пор ассоциируют течение заболеваний ротоглотки исключительно с местными признаками, доминирующими в клинической картине заболевания, и местными гнойными осложнениями. Между тем основой для принятия решений в вопросах диагностики, в частности, при определении формы хронического тонзиллита (ХТ), является выявление сопряженной патологии, обусловленной биологическими свойствами возбудителей и, в зависимости от них, дифференциальный подход в терапии этих состояний [1].

По мнению большинства современных исследователей, основанному на результатах доказательных исследований, ведущим этиологическим фактором в развитии ХТ, а также местных и общих его осложнений является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА), что составляет, по разным данным, от 32,5% до 60% [2]. Начальным этапом колонизации является фиксация стрептококков к эпителию глотки в результате лиганд-рецепторного взаимодействия. В настоящее время у стрептококков описано одиннадцать структур, ответственных за адгезию (фиксацию) микроорганизмов к поверхности тропных эпителиальных клеток. Н. S. Courtney и соавт. [3] считают, что адгезия стрептококка осуществляется в два этапа. Первый — преодоление электростатического отталкивания, второй — непосредственно адгезия. Гидрофобные свойства поверхностных белков стрептококка преодолевают электростатический барьер и обеспечивают первый неспецифический этап взаимодействия с клетками макроорганизма. В настоящее время доказано, что

стрептококки не только прикрепляются к фарингеальным клеткам макроорганизма, но и могут проникать (интернализироваться) внутрь этих клеток и длительное время активно персистировать, располагаясь внутриклеточно. Так, А. Osterlund [4], исследуя небные миндалины детей с рецидивирующим тонзиллитом, выявил стрептококки, находящиеся внутри клеток. Кроме того, 30% неудач в лечении ХТ связывают с нахождением возбудителя в глубинных структурах ткани небных миндалин вследствие особенностей их анатомо-гистологического строения (глубокие древовидно разветвленные крипты). Помимо этого, хроническое воспаление в небных миндалинах в подавляющем большинстве случаев сопровождается явлением незавершенного фагоцитоза, при котором микроорганизмы, поглощенные фагоцитами, не утрачивают своей активности, сохраняют жизнеспособность, активно размножаются внутри фагоцитарных клеток и используют их в качестве объектов для диссеминации по макроорганизму, оставаясь неуязвимыми для органов иммунной защиты.

Внутриклеточная персистенция микроорганизмов характерна также и для бактерий с атипичными свойствами, в частности хламидий. Кроме того, существует возможность развития и поражения интерстиция небных миндалин, что характерно для патологического процесса, вызванного микоплазмами, обладающих свойствами мембранных паразитов. Самостоятельное значение микоплазм и хламидий в развитии ХТ в целом невелико, однако в большинстве случаев они принимают участие в формировании воспалительного процесса в небных миндалинах в виде микробных ассоциаций с традиционными возбудителями. S. Esposito и соавт. [5] в 2006 г. оценили связь тонзиллярной патологии с атипичной инфекцией. При этом в случае детекции атипичных патогенов с помощью теста ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), микроиммунофлюоресценции и диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), клинически, при выполнении фарингоскопии, определялись выраженные воспалительные изменения язычка мягкого неба и ткани небных миндалин. Авторы также предполагают, что при острой инфекции, вызванной атипичными возбудителями, при наличии

адекватной антибактериальной терапии, риск рецидивов респираторных заболеваний значительно ниже, чем у пациентов с тонзиллитом без признаков инфекции, вызванной *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

Необходимо отметить, что во многом именно с биологическими свойствами, присущими данному конкретному возбудителю, связаны особенности клинической картины, наблюдаемой у каждого конкретного пациента. Именно эти клинические признаки, наиболее часто наблюдаемые при хронической тонзиллярной патологии, были учтены в классификации ХТ Б. С. Преображенского — В. Т. Пальчуна.

Для понимания особенностей патогенеза и развития клинической картины ХТ, при его токсико-аллергической форме I у больных, кроме жалоб на частые ангины в анамнезе, периодическую боль в горле, неприятный запах изо рта и, соответственно, выраженные характерные фарингоскопические признаки, возникают явления хронической тонзиллогенной интоксикации [6].

В первую очередь, это связано с персистенцией микроорганизмов в тканях миндалин, которая приводит к появлению периодической субфебрильной температуры, слабости, быстрой утомляемости, плохому самочувствию, периодическим болям в суставах. Артралгиям нужно уделять особое внимание, потому что этот симптом может быть одним из признаков перехода ХТ в токсико-аллергическую форму II и являться проявлением острой ревматической лихорадки (ОРЛ).

ОРЛ — негнойное осложнение тонзиллита, вызванного БГСА, вследствие аномального иммунного ответа, а клиническая манифестация этого заболевания генетически детерминирована биологическими свойствами микро- и макроорганизма. Это состояние развивается вследствие структурной гомологии стрептококкового М-протеина и белковых альфа-спиральных молекул, таких как кератин, тропомиозин и ламинин [7]. Необходимо учитывать, что при многократной передаче возбудителя от человека к человеку значительно возрастает вирулентность и патогенность стрептококка, что проявляется повышением гидрофобных свойств микробных клеток за счет изменения структуры поверхностных белков, в частности, в смене типа М-протеина [8]. Этим и объясняются высокие факторы риска возникновения ОРЛ при эпидемических вспышках стрептококковой инфекции. В результате иммунного ответа происходит перекрестная реакция между противострептококковыми антителами и эндокардом и миокардом сердца, синовиальной оболочкой суставов, нейронами головного мозга.

Диагностика ОРЛ представляет большие трудности из-за разнообразия клинических проявлений, ни одно из которых, взятое в отдельности, не специфично для данного заболевания. Помимо клинических данных (явления кардита, артрита, хореи Сиденгама, подкожных ревматических узелков), в диагностике этого системного осложнения острого тонзиллита или обострения ХТ самым важным является доказательство перенесенной стрептококковой инфекции. Наиболее распространенным методом диагностики в данном случае является определение уровня антител к стрептолизину-О, однако стоит отметить, что стрептолизин-О синтезируется и другими видами стрептококков. Наиболее информативно определять другие антитела к БГСА, например, антитела к ДНК-азе В. Наиболее специфичным является определение антител к группоспецифичному полисахаридному антигену [9].

Важным иммунопатологическим осложнением стрептококковой инфекции является постстрептококковый гломеруло-

нефрит, развивающийся в результате перенесенной стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей или кожи с преимущественным поражением капилляров обеих почек по типу диффузного генерализованного пролиферативного или экссудативного поражения, характеризующийся гематурией, гипертензией и транзиторной почечной недостаточностью разной степени выраженности. Гломерулонефрит вызывается как глоточными, так и кожными штаммами стрептококка. Патогенез данного состояния достаточно сложен. Обсуждаются несколько теорий данного состояния, среди которых синтез противопочечных антител, поражение клубочков экзотоксинами стрептококка, фиксация IgG на поверхность стрептококка с последующим синтезом анти-IgG и формированием иммунных комплексов [10].

Считается, что если вспышка стрептококковой инфекции вызвана нефритогенными штаммами, то нефритом болеет 3–15% инфицированных детей, хотя среди окружающих лиц примерно у 50% выявляются изменения в моче, что подчеркивает важность лабораторного мониторинга (клинический анализ крови и мочи) пациентов, перенесших стрептококковый тонзиллит [8].

Учитывая тяжелые последствия токсико-аллергических проявлений ХТ, необходимо проводить первичную профилактику этих заболеваний, которая заключается в выявлении и санации острого и хронического очагов тонзиллярной патологии, проведении тонзиллэктомии, а в случае возможности консервативного лечения — в назначении адекватных доз и соблюдении длительности антибактериальной терапии. При этом следует учитывать, что в условиях хронического воспаления наблюдаются явления незавершенного фагоцитоза, когда микроорганизмы персистируют и размножаются непосредственно в фагоцитарных клетках, то есть защищены таким образом от воздействия как антибиотиков, в частности бета-лактамов препаратов, так и антисептиков.

Установлено, что современным препарат из группы макролидов — кларитромицин (Клацид®) — способен взаимодействовать с иммунной системой макроорганизма. Так, он повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, причем в большей степени, чем эритромицин и джозамицин. Выявлен синергидный бактерицидный эффект при сочетании кларитромицина с комплементом сыворотки. Кроме того, в присутствии кларитромицина увеличивается активность Т-киллеров, что является благоприятным фактором в условиях хронического воспалительного процесса [11]. По данным современных исследований, Клацид® обладает собственным противовоспалительным действием за счет снижения продукции медиаторов воспаления — интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО), молекул межклеточной адгезии ICAM, Е-селектина и др. При этом противовоспалительный эффект препарата Клацид® сопоставим с действием нестероидных противовоспалительных средств [12].

Это свойство кларитромицина, помимо антибактериального действия, обеспечивает дополнительный эффект при лечении больных с хронической инфекцией верхних дыхательных путей, в том числе вызванной атипичными патогенами [13].

Еще одной проблемой хронического воспаления в тонзиллярных лакунах является существование микроорганизмов в составе биопленок, состоящих из полисахаридных структур (гликокаликса), напоминающих капсулу бактерий, которые также делают традиционную терапию бета-лактамами неэффективной ввиду невозможности проникновения данных препаратов в структуру биопленки.

Исходя из изложенного, представляется целесообразным назначение препаратов, которые обладают активностью в отношении основного патогена — БГСА, способны накапливаться внутри фагоцитов, проникать в структуру биопленок и эпителия, оказывая при этом бактерицидный эффект в терапевтических концентрациях. Всем этим требованиям удовлетворяют препараты из группы современных макролидов, в частности, кларитромицин.

Учитывая доказанные неантимикробные эффекты макролидов, а также предотвращая развитие грозных системных осложнений БГСА-инфекции, при хронической тонзиллярной патологии необходимо назначение антибиотиков курсом продолжительностью 14 дней.

Примечательно, что антибиотики из группы макролидов не характеризуются перекрестными аллергическими реакциями с препаратами, содержащими в своем составе бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), что позволяет использовать их у лиц с аллергическими реакциями на бета-лактамы препараты. Низкая токсичность макролидов позволяет использовать их при беременности и в период лактации. В тех случаях, когда возбудителем являются микоплазмы или хламидии, тоже необходима пролонгированная терапия макролидами. Для лечения атипичной инфекции верхних дыхательных путей можно также использовать фторхинолоны и тетрациклины, но макролиды реже вызывают дисбиотические изменения в желудочно-кишечном тракте и мочеполовой системе пациента и в меньшей степени способствуют формированию персистирующей формы хламидийной инфекции [14].

Спектр макролидных препаратов, применяемых в настоящее время в клинической практике, достаточно широк, однако наибольшее значение в современной медицине и, в частности, оториноларингологической практике имеют современные макролиды, среди которых особое место занимает 14-членный макролид — кларитромицин, который является наиболее сбалансированным макролидом, обладающим стабильно высокой биодоступностью, достигающим терапевтических концентраций в сыворотке, а также создающим высокие внутриклеточные и внеклеточные концентрации. Для повышения комплаентности терапии крайне удобна в использовании пролонгированная форма кларитромицина — Кларид[®] СР, рассчитанная на однократный прием в сутки. Препарат имеет минимальное количество побочных эффектов слабого и умеренного характера, не требующих отмены терапии. Именно поэтому препарат кларитромицин (Кларид[®] СР) является средством выбора для лечения тонзиллярной патологии, блокирующим возможность развития сопряженных с ХТ заболеваний и отвечающим всем возможным формам персистенции БГСА, а также атипичных патогенов в тонзиллярных тканях.

В комплексной терапии ХТ важная роль отводится и местным методам терапии. К таким методам относится, в частности, лазеротерапия с использованием низкоэнергетического лазерного излучения. Как показали исследования, проведенные в России и за рубежом, низкоэнергетическое лазерное излучение воздействует на всех уровнях организма — субклеточном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном [15].

Под воздействием терапевтического лазера повышается активность биологических мембран, увеличивается активность транспорта веществ через мембрану, идущего в направлении, противоположном градиенту химического или электрохимического потенциала. На этом фоне активизируется

синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) и внутриклеточных органелл (митохондрий и рибосом), возрастает реакционная способность многих ферментативных систем, ускоряются окислительно-восстановительные реакции и биоэнергетические процессы, в том числе окислительное фосфорилирование и накопление макроэргов — аденозинтрифосфата, стимулируется фагоцитарная и митотическая активность клеток. Таким образом, низкоэнергетическое лазерное излучение обладает бактериостатическим эффектом за счет стимуляции фагоцитарной активности и может служить альтернативой антибиотикотерапии, характеризующейся выраженными побочными и токсическими эффектами.

При воздействии на ткань низкоэнергетическим лазерным излучением красной и ближней инфракрасной части спектра увеличивается число функционирующих капилляров и возникают новые сосудистые коллатерали в патологически измененной ткани, увеличивается скорость кровотока, активизируется транспорт веществ через сосудистую стенку, что способствует уменьшению интерстициального и внутриклеточного отека, укорочению длительности фаз воспалительной реакции, в первую очередь, подавляется экссудативная и инфильтративная реакции [16, 17]. Таким образом, низкоэнергетическое лазерное излучение оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, противоотечное, регенеративное и бактериостатическое действие, почти не вызывает побочных эффектов, а значит, практически не имеет противопоказаний для применения.

В настоящее время низкоэнергетическое лазерное излучение применяется в комплексной терапии для лечения простых и токсико-аллергических форм ХТ. На фоне лазеротерапии уменьшаются воспалительные явления в глотке, у пациентов уменьшается выраженность таких симптомов, как першение, боли и сухость в горле. При лечении местных осложнений хронического тонзиллита — паратонзиллярного абсцесса, парафарингита — использование лазерной терапии в составе комплексного лечения позволяет ускорить выздоровление, уменьшить количество осложнений и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Кроме того, прогресс лазерной медицины привел к появлению принципиально нового способа воздействия на биологические объекты, связанного с взаимодействием целенаправленного лазерного излучения и нового класса фармакологических препаратов — фотосенсибилизаторов. Метод лечения воспалительных и пролиферативных заболеваний, злокачественных новообразований, основанный на применении фотодинамического воздействия на патологические объекты (измененные ткани, органы, микроорганизмы) называется фотодинамической терапией (ФДТ).

Мишенями антимикробной ФДТ являются вирусы, бактерии, грибы и простейшие. Селективность метода обусловлена локальной доставкой фотосенсибилизатора и света к инфицированной области и большей, в зависимости от видовой принадлежности, чувствительностью к фотодинамическим воздействиям у микроорганизмов по сравнению с животными клетками. При этом происходит их избирательная деструкция в результате сочетанного воздействия фотосенсибилизатора и когерентного или некогерентного излучения.

Применение фотодинамического воздействия в отношении лакунарной микрофлоры является приоритетной задачей в лечении ХТ. Один из предложенных методов заключается в следующем: первым этапом проводят промывания лакун небных миндалин раствором фотосенсибилизатора (метиленовый

синий). Экспозиция фотосенсибилизатора составляет 10 минут. Затем в глотку устанавливают световод от диодного терапевтического лазера и проводят сеанс интралакунарной фотодинамической терапии. Кроме того, промывание лакун небных миндалин можно дополнить нанесением на их поверхность фотосенсибилизатора в виде порошка методом инсуффляции с дальнейшим проведением фотодинамической терапии по описанной выше методике. Для достижения лечебного эффекта необходимо в общей сложности от 2 до 5 процедур.

Таким образом, ФДТ ХТ является высокоэффективным этиотропным методом комплексной терапии тонзиллярной патологии. Промывание лакун миндалин раствором фотосенсибилизатора позволяет активному веществу проникнуть в глубокие отделы миндалин, снижает их обсемененность и угнетает гемолитическую активность микроорганизмов, стимулирует регенераторные процессы небных миндалин и активирует лимфоидную ткань для более выраженного иммунного ответа. ■

Литература

1. Пальчун В. Т., Гуров А. В. Очаговая инфекция и септические состояния в оториноларингологической практике // Вестник оториноларингологии. 2009; 6: 63–68.
2. Крюков А. И., Изотова Г. Н., Захарова А. Ф., Чумаков П. Л., Киселева О. А. Актуальность проблемы хронического тонзиллита // Вестн. оторинолар. 2009; 5: 4–6.
3. Hasty D. L., Courtney H. S. Group A streptococcal adhesion: all of the theories are correct. In I. Kahane, And I. Ofec (ed), Toward antiadhesion therapy for microbial diseases. Plenum Press, New York, N. Y. 1996. P. 81–94.
4. Osterlund A. Intracellular reservoir of Streptococcus pyogenes in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis // Laryngoscope. 1997; 107 (5): 640–647.
5. Esposito S., Bosis S., Begliatti E., Droghetti R., Tremolati E., Tagliabue C., Bellasio M., Blasi F., Principi N. Acute Tonsillopharyngitis Associated with Atypical Bacterial Infection in Children: Natural History and Impact of Macrolide Therapy // Clin Infect Dis. 2006; 43 (2): 206–209.
6. Пальчун В. Т. О клинической классификации хронического тонзиллита // Журн. ушн., нос. и горл. бол. 1974; 4: 80–84.
7. Report of a WHO Expert Consultation WHO Technical Report Series № 923 Rheumatic Fever and rheumatic heart Disease. Geneva, 2004.
8. Покровский В. И., Брико Н. И., Рятис Л. А. Стрептококки и стрептококкозы. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. 544 с.
9. Stollerman G. N. Rheumatic fever in the 21 st century // Clin Infect Dis. 2001; 33 (6): 806–814.
10. Yoshizawa N., Yamakami K., Fujino M., Oda T., Tamuro K., Matsumoto K., Sugisaki T., Boyle M. Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis: Characterization of the antigen and associated immune response // J Am Soc Nephrol. 2004; 15: 1785–1793.
11. Строчинский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998, 303
12. Labro M. T. // J Antimicrob Chemother. 1998; 41 (Suppl. B): 37–46.
13. Яковлев С. В. Кларитромицин — полусинтетический макролидный антибиотик для лечения инфекций дыхательных путей // Consilium Medicum. 1999. т. 1, № 1, 14–16.
14. Лобзин Ю. В., Позняк А. Л., Сидорчук С. Н. Хламидийные инфекции. СПб: Фолиант, 2010; 325–340.
15. Елисеев В. И. Патогенетические механизмы лазерной терапии / Лазеры и аэроны в медицине: сб. докл., статей, сообщений и исследований. Калуга—Обнинск, 1997. С. 21–22.
16. Байбеков И. М., Касымов А. Х., Козлов В. И. и др. Морфологические основы низкоинтенсивной лазеротерапии. Ташкент: Издательство им. Ибн Сины, 1991. 223 с.
17. Козлов В. И. Современные направления лазерной медицины // Лазерная медицина. 1997, т. 1, № 1. С. 6–12.



КЛАЦИД®
кларитромицин

Клацид® — эффективная антибактериальная терапия инфекций верхних и нижних дыхательных путей^{1,2}

Клацид®
МНН: кларитромицин.
Регистрационный номер: ПН012722/01, ЛС-000681.
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 125 мг/5 мл.
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл.
Показания к применению: инфекции нижнего отдела дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония); инфекции верхнего отдела дыхательных путей (такие как фарингит, синусит), отиты; инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, рожистое воспаление). Распространенные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные *Mycobacterium avium* и *Mycobacterium intracellulare*. Локализованные инфекции, вызванные *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* и *Mycobacterium kansasii*. Кларитромицин показан для ликвидации *H. pylori* и снижения частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к препаратам группы макролидов; тяжелые нарушения функции печени и/или почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид и терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); порфирия; беременность, период лактации. **С осторожностью:** нарушения функции печени и почек. **Применение в период беременности и при лактации:** безопасность применения кларитромицина у беременных и кормящих женщин не изучена. Известно, что кларитромицин выводится с грудным молоком. Поэтому, применяя кларитромицин во время беременности и в период лактации, рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред для матери и плода. **Способ применения и дозы:** для приема внутрь. Готовую суспензию можно принимать с пищей или без, в том числе с молоком. Подготовку КЛАЦИДА к использованию: во флакон с гранулами постепенно добавляем воду до метки. Затем флакон встряхивают для получения суспензии. В случае лекарственной формы 125 мг/5 мл объем суспензии после встряхивания должен составить 60 мл, при этом 5 мл суспензии будут содержать 125 мг кларитромицина, в случае лекарственной формы 250 мг/5 мл объем суспензии после встряхивания должен составить 100 мл, при этом 5 мл суспензии будут содержать 250 мг кларитромицина. Рекомендуемая суточная доза суспензии кларитромицина при немикобактериальных инфекциях у детей составляет 7,5 мг/кг два раза в сутки (максимальная — 500 мг два раза в сутки). Обычная длительность лечения — 5–7 дней в зависимости от возбудителя и тяжести состояния. **Побочное действие:** КЛАЦИД, суспензия по безопасности сопоставима с таблетками 250 мг у взрослых. Чаще всего встречаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе диарея, рвота, боль в животе и тошнота. **Полная информация о побочном действии представлена в инструкции по применению. Предостережения:** при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта и проводить промывание желудка и симптоматическую терапию. Гемодинамический диализ не оказывает существенного влияния на уровень кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами может приводить к изменению их сывороточной концентрации и, соответственно, фармакодинамических эффектов: алпролазол, астемизол, карбамазепин, циклоспориин, цизаприд, циклоспорин, дигоксин, дигоксин, алкалоиды эрготамина, левостатин, симvastин, метилпреднизолон, мидазолам, омеprazole, пероральные антикоагулянты (варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, терфенадин, триазолам, винбистин, фенитин, теофиллин и вальпроевая кислота, колхицин, дигоксин, зидовудин, ритонавир. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.**
ИМП от 14.02.2012 (Клацид 250 мг/5 мл), 14.02.2012 (Клацид 125 мг/5 мл)

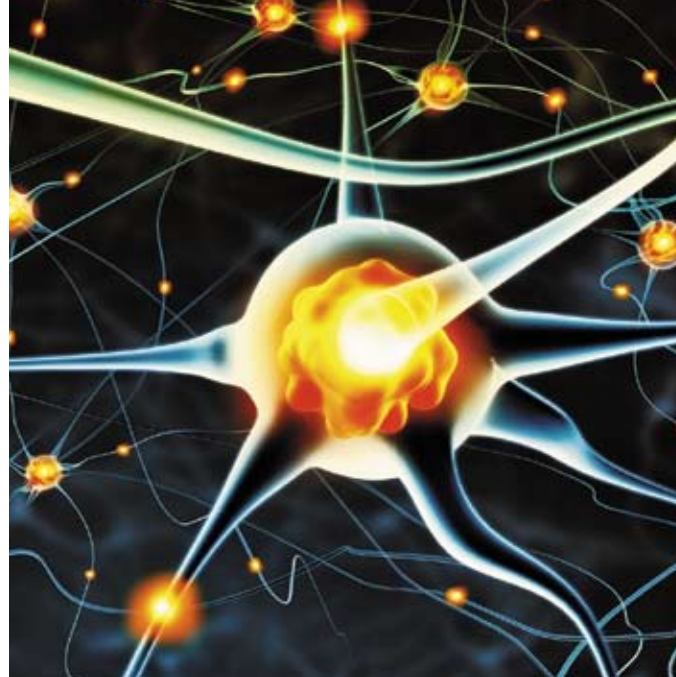
Клацид® СР
МНН: кларитромицин.
Регистрационный номер: ПН015763/01
Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.
Показания к применению: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония); инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (такие как фарингит, синусит); инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим макролидам; тяжелая почечная недостаточность — клиренс креатинина менее 30 мл/мин; одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, эрготамин, дигидроэрготамин (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременный прием со следующими препаратами: алпролазол, мидазолам, триазолам (пероральные антикоагулянты (варфарин), пимозид, хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, терфенадин, триазолам, винбистин, фенитин, теофиллин и вальпроевая кислота, колхицин, дигоксин, зидовудин, ритонавир). **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.** ИМП от 16.02.2010

1. Antonio Anzueto, Sandra Norris. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. International Journal of Antimicrobial Agents 24 (2004) 1–17
2. Рачина С. А. Клиническая фармакология и практическое использование кларитромицина. Consilium Medicum; Том 08, №3, 2006

ООО «Эбботт Лабораториз»
1125447, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а,
строение 1, бизнес-центр «Метрополис»,
тел: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281
www.abott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

РЕКЛАМА
2012.11/19



Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии

А. М. Овезов, доктор медицинских наук

М. А. Лобов, доктор медицинских наук, профессор

Е. Д. Надькина

П. С. Мятчин

М. В. Пантелеева, кандидат медицинских наук

А. В. Князев, кандидат медицинских наук

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: тотальная внутривенная анестезия, послеоперационная когнитивная дисфункция, интраоперационная церебропротекция, цитиколин.

Ежегодно во всем мире миллионы пациентов различного возраста подвергаются воздействию общей анестезии, обеспечивающей выполнение диагностических процедур и хирургических вмешательств. Реакция человеческого организма на наркоз, операционную травму, представляет собой универсальный комплексный ответ биологической системы на стрессорное воздействие. Изменения во всех жизненно важных органах и системах, вызываемые гетерогенным классом химических соединений, реализуются через множественные механизмы, которые до сих пор полностью не изучены [1]. Ранее считалось, что все эффекты анестезии возникают достаточно быстро и также быстро исчезают, а головной мозг возвращается к своему предоперационному состоянию, как только анестетик удаляется из организма и пациент пробуждается. Однако в настоящее время, по мере накопления данных в течение последних 10–15 лет, факты о способно-

сти общей анестезии оказывать нейротоксический эффект на головной мозг стали объектом бурных дебатов, а порой и спекуляций в медицинском сообществе.

Результаты многих экспериментальных исследований, первые из которых были проведены еще более двух десятилетий назад, показали негативный эффект ряда анестетиков на синаптогенез, поведенческие и когнитивные функции у различных видов животных, включая приматов [2–8].

О наличии послеоперационных изменений когнитивных функций и общей анестезии как одной из наиболее вероятных причин впервые заговорили еще в середине прошлого столетия, когда в 1955 г. P.D. Bedford [9] опубликовал данные ретроспективного анализа 1193 пожилых пациентов, оперированных в условиях общей анестезии. Обнаружилось, что примерно у 10% пациентов в послеоперационном периоде были выявлены когнитивные нарушения различной степени выраженности: от легкого (у большинства пациентов) до тяжелого и стойкого когнитивного дефицита, достигавшего уровня деменции (у 18 пациен-

Таблица 1

Общая характеристика групп, M (Min–Max)			
Показатели	Основная группа (n = 20)	Группа сравнения (n = 20)	p(U)
Возраст, годы	48,8 (19–69)	48,6 (23–68)	0,865
Масса тела, кг	68,3 (43–90)	70,7 (48–95)	0,820
Физический статус по ASA, %			
ASA _{II}	55	50	0,875
ASA _{III}	45	55	0,875
Время, ч			
Операции	1,11 (0,77–1,48)	1,25 (0,68–2,15)	0,459
Анестезии	1,41 (1,08–1,77)	1,73 (1,27–2,52)	0,459
Потребность в препаратах за время операции			
Пропофол, мг/(кг×ч)	4,80 (3,68–6,78)	5,32 (3,16–8,15)	0,494
Фентанил, мкг/(кг×ч)	4,30 (2,31–7,75)	4,48 (2,91–9,00)	0,864
Эсмерон, мг/(кг×ч)	0,67 (0,50–0,86)	0,63 (0,38–1,01)	0,691
Объем инфузии, мл/(кг×ч)	13,03 (6,99–15,06)	10,39 (5,59–15,27)	0,167
Примечание: n — число пациентов.			

тов). В настоящее время когнитивные нарушения, возникшие в послеоперационном периоде, объединяются термином послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД, англ. postoperative cognitive dysfunction), которая, по определению L. S. Rasmussen [10], развивается в ранний и сохраняется в поздний послеоперационный периоды и клинически проявляется в виде нарушений памяти и других высших корковых функций (мышления, речи и т. п.) и подтверждается данными нейропсихологического тестирования (снижение показателей тестирования в послеоперационный период не менее чем на 20% от дооперационного уровня). В отличие от послеоперационного делирия, который носит острый транзиторный характер и характеризуется обязательным флуктуирующим расстройством сознания и когнитивных функций, ПОКД развивается при сохраненном сознании в течение первой недели после вмешательства или отсроченно (спустя более 3 месяцев), манифестируя в виде стойкого нарушения когнитивного потенциала, имеющего тенденцию к прогрессированию с течением времени [11, 12]. Распространенность ПОКД варьирует от 7% при выявляемости через неделю и через 3 мес после операции при малых хирургических операциях, до 17% и 41% при больших вмешательствах через 3 мес и неделю соответственно [12–15]. При кардиохирургических операциях ПОКД развивается значительно чаще: от 39% до 81% на 3-й месяц и через одну неделю после вмешательства [16]. Определенный вклад в развитие ПОКД вносит возраст пациента: частота ПОКД значительно выше у лиц старше 65 лет, однако следует принимать во внимание исходный когнитивный статус таких пациентов и уровень их образования [15].

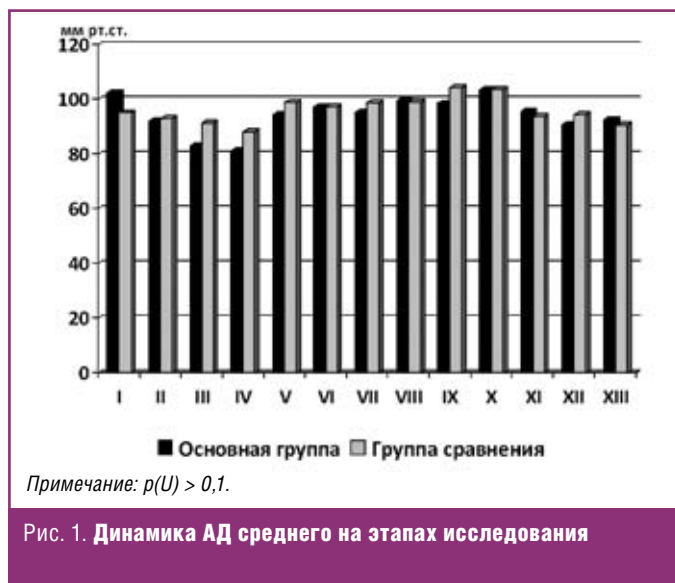
Таким образом, ПОКД является одним из нежелательных феноменов, связанных с применением общей анестезии. Актуальность проблемы профилактики послеоперационных когнитивных нарушений встала в последнее время особенно остро и продиктована высокой частотой их встречаемости, удлинением сроков госпитализации, увеличением осложнений, ухудшением качества жизни пациентов, увеличением стоимости лечения, а также отсутствием подходов к их медикаментозной коррекции и предотвращению.

В связи с вышеизложенным нами было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности церебральной нейропротекции при оперативных вмешательствах в условиях общего обезболивания.

Целью исследования было оценить возможность использования цитиколина для интраоперационной церебропротекции при тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила.

Материалы и методы исследования

В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было обследовано 40 пациентов (физический статус ASA_{II}–ASA_{III}, возраст 17–69 лет), которым в плановом порядке выполнялась лапароскопическая холецистэктомия в условиях тотальной внутривенной анестезии (ТВА) на основе пропофола и фентанила. Из исследования исключались пациенты мужского пола (в связи с доказанной гендерной зависимостью течения анестезии и периода посленаркозной реабилитации), с физическим статусом по ASA_{IV} (плохо контролируемые сопутствующие заболевания с потенциальной угрозой жизни), с наличием в анамнезе поливалентной аллергии, с исходно выраженным когнитивным дефицитом, а также потенциально не способные, по мнению исследователя, пройти процедуру нейропсихологического тестирования. Пациентки были случайным образом рандомизированы на две группы. В основной группе (n = 20) в качестве средства церебральной нейропротекции использовался цитиколин (Цераксон®), вводимый интраоперационно внутривенно в дозе 1000 мг, растворенной в 200 мл 0,9% NaCl, в группе сравнения (n = 20) использовали только 200 мл 0,9% NaCl. Анестезиолог получал готовый раствор для инфузии до операции от третьей стороны, не зная его состава. Внутривенное введение раствора (одного цвета и объема во всех случаях) начинали со скоростью 3 мл/мин одновременно с наложением карбоксиперитонеума, параллельно стандартной инфузионной терапии. Анестезиологическое обеспечение включало премедикацию (Реланиум 10 мг, кеторолак 60 мг внутримышечно), индукцию анестезии (пропофол 1,5–2 мг/кг, фентанил 2,5–3 мкг/кг), под-



держание ТВА (искусственная вентиляция легких (ИВЛ) кислородно-воздушной смесью 1:1, внутривенная инфузия фентанила 3–5 мкг/кг × ч и пропофола 5–7 мг/кг в час) и было стандартным у всех больных. Миоплегию поддерживали введением Эсмерона 0,6 мг/кг в час. Проведение анестезиологического пособия обеспечивала одна и та же бригада врачей для исключения так называемого «человеческого фактора». Интраоперационный мониторинг показателей проводился согласно Гарвардскому стандарту (электрокардиография, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), неинвазивное измерение артериального давления (АД), SpO₂, капнография, термометрия) в сочетании с расширенным нейрофизиологическим мониторингом, включавшим: биспектральный индекс (BIS), электродермальную активность (ЭДА), индекс перфузии (PI) и вариабельность сердечного ритма (BCP). У всех пациентов поддерживали одинаковый уровень угнетения сознания по BIS = 40–60. Определяли интраоперационную потребность пациентов в анестетике, наркотическом анальгетике и объеме инфузионной терапии.

Результаты фиксировали на следующих этапах исследования:

- I. За сутки до операции.
- II. Поступление в операционную.
- III. После интубации и перевода на ИВЛ (стабилизация анестезии).
- IV. Разрез кожи (начало инсuffляции CO₂ и инфузии препарата или плацебо).
- V. Середина выделения желчного пузыря (максимальная травма).
- VI. Холецистэктомия.
- VII. Конец операции (окончание травмы, прекращение подачи анестетиков).
- VIII. Время до пробуждения пациентов.
- IX. Экстубация трахеи.
- X. Время до ориентации пациентов.
- XI. Достижение 10 баллов по шкале Алдрета (перед переводом в палату).
- XII. Первые сутки после операции.
- XIII. Третьи сутки после операции.

Всем пациентам проводилось исследование когнитивных функций с применением следующих нейропсихологических тестов: компьютеризированные таблицы



Шульте, тест запоминания 10 слов. Уровень тревоги и депрессии оценивался по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Показатели оценивались исходно накануне операции, на 1-й и 3-й день после оперативного вмешательства. Результаты представлены как среднее (M), максимальное и минимальное значения (Min–Max), ввиду ненормальности распределения (по критерию Колмогорова–Смирнова) статистическую значимость определяли с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни — двусторонний точный p (U); обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 7.0 (Stat Soft, Inc., США). Статистически достоверным считалось значение $p < 0,05$.

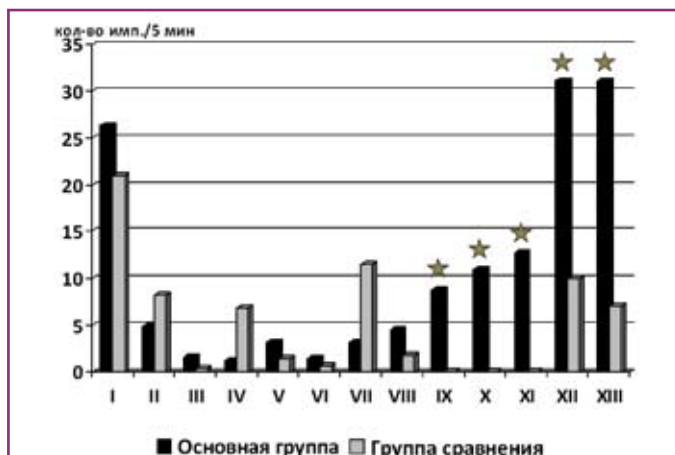
Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, массе тела, физическому статусу по ASA (American Society of Anaesthesiologists, Американское общество анестезиологов), продолжительности операции и анестезии, потребности в препаратах для проведения ТВА и в объеме инфузионной терапии. Сводные данные пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 2

Характеристика периода восстановления после анестезии в группах

Группа	Время до восстановления сознания, мин	Время до экстубации, мин	Время до ориентации, мин	Достижение 10 баллов по шкале Алдрета, мин
Цераскон®, М (Max–Min)	3,6 (1,6–10,5)	15,0 (5,0–22,1)	16,4 (6,5–3,8)	20,1 (12,6–26,3)
Контроль, М (Max–Min)	10,1 (3,8–18,4)	22,4 (12,8–33,1)	24,0 (14,2–35,8)	28,1 (18,3–38,9)
p (U)	0,022	0,013	0,015	0,007



Примечание: ★ $p(U) < 0,05$.

Рис. 4. Динамика ЭДА на этапах исследования

Изменения гемодинамики в обеих группах носили односторонний характер при стабильности показателей АД среднего и ЧСС (рис. 1 и 2). Однако вегетостабилизирующий эффект цитиколина проявлялся в меньших интраоперационных значениях ЧСС в среднем на 8–10%. На III и VI этапах исследования разница в значениях ЧСС достигала 15% ($p < 0,05$). У всех пациенток адекватность анестезии была достаточной (в соответствии с данными мониторинга BIS, ЭДА, ВСП) при эквивалентном расходе пропофола и фентанила в обеих группах. На V этапе, при максимальной хирургической травме (рис. 3), наблюдалась достоверно меньшая величина BIS в основной группе ($p = 0,017$). Начиная с момента восстановления сознания в основной группе отмечалось восстановление электродермальной активности (рис. 4), статистически значимое по отношению к группе сравнения. Характеристики периода посленаркозной реабилитации были также достоверно лучше в группе пациентов, получавших цитиколлин, в сравнении с группой без церебропротекции (табл. 2).

Показатели когнитивных функций в предоперационном периоде в целом соответствовали возрастным нормативам у всех обследованных пациентов. Нейропсихологическое обследование, проведенное на первые сутки после операции, показало наличие ПОКД у 50% пациентов группы сравнения, тогда как в основной группе нарушение когнитивных функций было зарегистрировано лишь у 20% больных ($p < 0,05$). На третьи сутки после операции у большинства больных основной группы показатели долговременной памяти (по результатам теста запоминания 10 слов) оказались на 56% лучше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Результаты теста «Таблицы Шульте» также оказались выше в среднем на 14,3% в основной группе на третьи сутки после операции ($p < 0,05$). Пациенты группы

сравнения затрачивали большее время на прохождение теста и допускали большее количество ошибок в каждой из таблиц.

Оценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS показала, что на первые сутки после операции уровень субклинически выраженной тревоги и депрессии становился меньше после операции в обеих группах с большей тенденцией к уменьшению в пользу основной группы.

Обсуждение

ПОКД, как проявление послеоперационной энцефалопатии, представляющая собой негрубое нарушение ряда когнитивных процессов, таких как память, концентрация внимания, обработка информации, и выявляющая сразу после оперативного вмешательства, осложняет течение послеоперационного периода и оказывает дезадаптирующее влияние на пациента. На настоящее время нет единой теории о патогенезе развития послеоперационного когнитивного дефицита, однако большинство авторов приходят к мнению о его мультифакториальности. Большое влияние оказывает как прямое нейротоксическое влияние анестетиков на головной мозг, так и сама операция, особенно внутриоперационные осложнения, такие как аритмия, продолжительная гипотензия, неадекватная вентиляция легких. Совокупность факторов операционно-анестезиологического стресса, основной патологии, а также сопутствующих заболеваний пациента, исходного состояния когнитивных функций является основой развития ПОКД в послеоперационном периоде [17].

С целью минимизации факторов риска и конфаундеров (вмешивающихся факторов) в нашем исследовании была взята гомогенная популяция пациентов не старше 70 лет, схожих по демографическим показателям и оптимизированных по исходному когнитивному статусу, основному заболеванию и наличию сопутствующей соматической патологии. Однако, даже несмотря на низкий уровень хирургической агрессии и использование адекватного анестезиологического пособия, послеоперационные когнитивные нарушения были выявлены у 50% больных, не получавших церебральной протекции.

В наших предыдущих работах [18, 19] при исследовании показателей свободнорадикального процесса (СРП) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в периоперационном периоде было установлено, что в период вводного наркоза отмечается достоверное увеличение хемилюминисцентных (базального и стимулированного) показателей генерации активных форм кислорода (АФК) лейкоцитами, незначительное возрастание уровня малонового диальдегида (МДА) и антиперекисной активности (АПА) плазмы. По мере увеличения концентрации основного анестетика в крови и в дальнейшем на максимуме глубины угнетения происходило резкое увеличение показателей АФК лейкоцитами и дальнейшее возрастание содержания МДА. По окончании операции и прекращении введения

анестетика наблюдалось умеренное снижение показателей генерации АФК лейкоцитами, наряду с активацией системы АОЗ (увеличение АПА плазмы) и дальнейшим ростом уровня МДА в плазме. Через сутки после операции выявлялось повторное увеличение показателей генерации АФК лейкоцитами, прогрессирующее увеличение содержания МДА и падение АПА плазмы ниже исходного уровня. При сопоставлении показателей церебрального кровотока, СРП и АОЗ в периоперационном периоде нами было установлено, что «первая волна» генерации свободных форм кислорода соответствовала максимальной интраоперационной гипоперфузии мозга, вторая — реперфузии через сутки после операции. Вышеописанная динамика показателей напоминала таковую при экспериментальном моделировании ишемического инсульта и его стадий, а именно — синдром «ишемии-реперфузии». Таким образом, можно предположить, что во время оперативного вмешательства под общим обезболиванием происходит транзиторная ишемия мозга, а диссоциация между параметрами СРП и АОЗ через сутки после операции свидетельствует о развитии оксидантного стресса, что в конечном итоге может приводить к нейрональному повреждению и гибели клеток, вероятно обуславливающим когнитивный дефицит после операции.

В этой связи применение фармакологических средств интраоперационной защиты мозга представляется более чем оправданным. Нами был выбран цитиколин (препарат Цераксон®) — эндогенный мононуклеотид, участвующий в синтезе фосфолипидов клеточных мембран, а также ацетилхолина. Цитиколин улучшает холинергическую передачу, обладает модулирующим эффектом на глутамат- и дофаминергические нейротрансмиттерные системы. В ряде экспериментальных работ на моделях острой церебральной ишемии и когнитивного дефицита у крыс было показано, что цитиколин уменьшал объем инфаркта, улучшал функциональное восстановление, а также восстанавливал способности к обучению у экспериментальных животных, тем самым убедительно показывая свои нейропротективные и нейрорепаративные свойства [20]. В многочисленных клинических исследованиях Цераксон показал свою эффективность у больных с ишемическим инсультом, войдя в Европейские рекомендации по лечению ишемического инсульта как единственный нейропротектор, рекомендованный к использованию [21]. Положительные эффекты препарата были также продемонстрированы у пожилых пациентов с когнитивными расстройствами различного генеза [22]. Следует отметить, что контролируемых исследований по применению цитиколина в интраоперационном периоде до настоящего времени не проводилось, равно как не изучено его влияние на потребность в анестетике.

В нашей работе Цераксон положительно влиял на характеристики периода посленаркозной реабилитации, уменьшая время до пробуждения, экстубации и ориентации пациента. На наш взгляд, основное значение для этого имело достоверное ускорение электродермальной активности к концу операции, вероятно, за счет более быстрого восстановления холинергических связей — как следствия одного из эффектов препарата. Результаты нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде показали позитивное действие Цераксона на параметры памяти и внимания, в то время как в группе сравнения у половины пациентов выявлялось снижение кратковременной и долговременной

памяти, отмечалась недостаточная концентрация внимания наряду с его неустойчивостью и истощаемостью.

Различными авторами было рекомендовано проводить исследование уровня тревоги и депрессии у оперированных пациентов, поскольку при наличии этих состояний показатели нейропсихологических тестов могут изменяться [23, 24]. Однако ряд исследований опроверг существование таких корреляций, подтверждая лишь взаимосвязь с субъективными жалобами пациента [25, 26].

В нашем исследовании количество пациентов с признаками субклинической тревоги и депрессии уменьшалось после операции в обеих группах, несколько лучшие показатели на первые сутки получены в группе, получавшей цитиколин ($p > 0,05$). Положительных корреляций между уровнем тревожности/депрессии и когнитивными нарушениями не получено: в группе сравнения выявлено достоверно больше пациентов с когнитивными нарушениями при сопоставимом с основной группой уровне тревоги и депрессии.

Таким образом, результаты проведенного исследования эффективности церебральной протекции при оперативных вмешательствах свидетельствуют, что препарат Цераксон, применяемый интраоперационно, в виде внутривенной инфузии в дозировке 1000 мг, не влияет на потребность в анестетике, достоверно улучшает течение периода посленаркозной реабилитации и предотвращает развитие когнитивного дефицита в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных в условиях ТВА на основе пропофола и фентанила.

Заключение

Послеоперационная когнитивная дисфункция вследствие ее высокой распространенности и многофакторности представляется актуальной мультидисциплинарной проблемой, с привлечением специалистов различных областей — анестезиологов, неврологов, клинических нейрофизиологов, патофизиологов, медицинских психологов. Понимание патогенеза когнитивных расстройств и определение оптимального варианта их периоперационной профилактики и коррекции относятся к наиболее важным проблемам современной медицины.

Полученные в нашем исследовании данные с позиций доказательной медицины указывают на необходимость проведения превентивной защиты мозга средствами нейропротективного ряда. В качестве такого церебропротектора, не влияющего на потребность в анестетике и наркотическом анальгетике, возможно и целесообразно применение Цераксона как эффективного средства профилактики развития ПОКД в раннем послеоперационном периоде у женщин, оперирующихся в условиях ТВА на основе пропофола и фентанила. ■

Литература

1. Chong K. Y., Gelb A. W. Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of commonly used anaesthetics // Acad. Med. Singapore 1994; 23 (6): 145–149.
2. Brambrink A. M., Evers A. S., Avidan M. S. et al. Isoflurane-induced Neuroapoptosis in the Neonatal Rhesus Macaque Brain // Anesthesiology. 2010; 112: 834–841.
3. Jevtic-Todorovic V., Hartman R. E., Izumi Y. et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits // J. Neurosci. 2003; 23: 876–882.
4. Johnson S. A., Young C., Olney J. W. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the developing brain of non-hypoglycemic mice // J Neurosurg Anesth. 2008; 20: 21–28.

5. Levin E. D., Uemura E., Bowman R. E. Neurobehavioral toxicology of halothane in rats // *Neurotoxicol Teratol.* 1991; 13: 461–470.
6. Paule M. G., Li M., Allen R. R., Liu F., Zou X., Hotchkiss C., Hanig J. P., Patterson T. A., Slikker W. Jr., Wang C. Ketamine anesthesia during the first week of life can cause long-lasting cognitive deficits in rhesus monkeys // *Neurotoxicol Teratol.* 2011; 33: 220–230.
7. Slikker W. Jr., Zou X., Hotchkiss C. E., Divine R. L. et al. Ketamine induced neuronal cell death in the perinatal rhesus monkey // *Toxicol Sci.* 2007; 98: 145–158.
8. Zhang X., Xue Z., Sun A. Subclinical concentration of sevoflurane potentiates neuronal apoptosis in the developing C57BL/6 mouse brain // *Neurosci Lett.* 2008; 447: 109–114.
9. Bedford P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people // *Lancet.* 1955; 269: 259–263.
10. Rasmussen L. S., Larsen K., Houx P. et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function // *Acta Anaesth Scand.* 2001; 45: 275–289.
11. Demeure M. J., Fain M. J. The elderly surgical patient and postoperative delirium // *J Am Coll Surg.* 2006; 203: 752–757.
12. Moller J. T., Cluitmans P., Rasmussen L. S. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction // *Lancet.* 1998; 351: 857–861.
13. Большедворов Р. В., Кичин В. В., Федоров С. А., Лихванцев В. В. Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств // *Анестезиология и реаниматология.* № 3. 2009. С. 20–24.
14. Evered L., Scott D. A., Silbert B., Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic // *Anesth Analg.* 2011; 112 (5): 1179–1185.
15. Monk T. G., Weldon B. C., Garvan C. W. et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery // *Anesthesiology.* 2008. Vol. 108 (1): 18–30.
16. Burkhart C. S. et al. Can Postoperative Cognitive Dysfunction Be Avoided? // *Hosp Pract (Minneapolis).* 2012; 40 (1): 214–223.
17. Федоров С. А., Большедворов Р. В., Лихванцев В. В. Причины ранних расстройств психики больного после операций, выполненных в условиях общей анестезии // *Вест. инт. терапии.* 2007, № 4, С. 17–25.
18. Князев А. В., Пантелеева М. В. Неврологические осложнения у детей с врожденными пороками сердца в предоперационном, интраоперационном и послеоперационном периодах / *Альманах клинической медицины.* Т. 4. Актуальные вопросы практической неврологии. 2001. С. 254–259.
19. Лобов М. А., Болевич С. Б., Гринько А. Н., Куприн А. В., Машков А. Е., Пантелеева М. В., Князев А. В. Церебральные и метаболические нарушения при оперативных вмешательствах под общим обезболиванием у детей / *Альманах клинической медицины.* Т. 8. М., 2006. С. 170–172.
20. Secades J. J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev Neurol.* 2011; 52, Suppl 2: S1–S62.
21. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457–507.
22. 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; 2: CD000269.
23. Gilberstadt H., Aberwald R., Crosbie S. et al. Effect of surgery on psychological and social functioning in elderly patients // *Arch Intern Med.* 1968; 122: 109–115.
24. Murkin J. M., Newman S. P., Stump D. A., Blumenthal J. A. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery // *Ann Thorac Surg.* 1995; 59: 1289–1295.
25. Johnson T., Monk T., Rasmussen L. S. et al. ISPOCD2 Investigators. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients // *Anesthesiology.* 2002; 96: 1351–1357.
26. Sauer A. M., Kalkman C., van Dijk D. Postoperative cognitive decline // *J Anesth.* 2009; 23: 256–259.

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: цитиколин. Ампулы 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. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора, ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм ООО "Тайкамед. Дистрибушн Сентс": РД, 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 933 5511, факс: +7 (495) 502 1625, www.ceraxon.ru, www.lyucomed.ru. Дата выпуска рекламы: январь 2013.



Кальций и витамин D₃ — базисная фармакотерапия соматической полиморбидности

А. В. Наумов, доктор медицинских наук, профессор

А. Л. Вёрткин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: кальций, витамин D₃, соматическая полиморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение.

Хорошо известно, что недостаточное поступление в организм витамина D и кальция в любом возрасте оказывает отрицательное влияние на костную ткань, поскольку приводит к развитию рахита у детей младшего возраста, замедляет набор костной массы при формировании скелета у подростков, а также служит причиной ускоренной потери костной массы у взрослых лиц обоих полов, что сопровождается развитием остеопороза.

Важно заметить, что в эпидемиологических и клинических интервенционных исследованиях, а также в моделях заболеваний человека на животных были получены доказательства того, что низкий уровень витамина D и недостаточное потребление кальция с пищей повышают вероятность развития множества других заболеваний, включая различные типы злокачественных опухолей, хронические инфекции, воспалительные и аутоиммунные заболевания, метаболические нарушения, а также артериальную гипертензию и сердечно-сосудистые заболевания.

Данные обстоятельства требуют пересмотра и понимания роли кальция и витамина D в терапии больных с соматической полиморбидностью. В качестве доказательства взаимосвязи дефицита кальция и витамина D с соматической полиморбидностью прежде всего стоит привести известные факты в соответствии с уровнем доказательности, что было сделано в работе М. Peterlik и соавт. [1] (табл.).

Патогенетическое понимание роли кальция и витамина D в генезе соматической полиморбидности

Многие типы клеток экспрессируют кальций-чувствительные рецепторы (CaR), которые способны реагировать на изменения концентрации кальция продолжительностью несколько минут; вследствие этого ионы кальция служат «первичным посредником» для различных клеточных реакций [2].

Усиление сигналов от внеклеточного кальция, в свою очередь, посредством связи рецепторов с активирующими либо тормозящими G-белками передается через различные внутриклеточные сигнальные пути. Экспрессия функционирующих CaR обеспечивает специфичные для разных клеток реакции на физиологические изменения концентрации кальция в крови.

Рецепторы CaR не только регулируют секрецию паратиреоидного гормона в паращитовидных железах, но также играют ключевую роль в формировании нормальной хрящевой и костной ткани, а также ограничивают рост нормальных и опухолевых клеток.

С другой стороны, низкое потребление кальция с пищей сопровождается развитием гиперпаратиреоза вследствие снижения активности CaR; этот механизм может приводить

Таблица Оценка доказательств связи недостаточности витамина D и/или кальция с распространенными хроническими заболеваниями	
Недостаточность витамина D	Недостаточность потребления кальция с пищей
Убедительные доказательства, полученные в многочисленных эпидемиологических (проспективных, одномоментных, ретроспективных) крупных когортных исследованиях, а также в интервенционных и экспериментальных исследованиях	
Остеопороз	Остеопороз
Доказательства высокого качества из > 3 наблюдательных исследований и/или интервенционных исследований	
Рак (почек, предстательной железы, эндометрия, яичников, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мочевого пузыря) Ходжкинские и неходжкинские лимфомы Сердечно-сосудистые заболевания Нервно-мышечные заболевания Сахарный диабет 1-го типа Туберкулез Гингивит	Рак (почек) Сердечно-сосудистые заболевания Артериальная гипертензия Нервно-мышечные заболевания
Новые доказательства, полученные в наблюдательных исследованиях	
Артериальная гипертензия Метаболический синдром	Метаболический синдром
Доказательства, полученные преимущественно в исследованиях с использованием моделей заболеваний человека у животных	
Воспалительные заболевания кишечника	Воспалительные заболевания кишечника
Рассеянный склероз	Рассеянный склероз

к развитию не только остеопороза и различных злокачественных опухолей, но и других хронических заболеваний.

У человека витамин D поступает из двух источников: он может синтезироваться в форме витамина D₃ (холекальциферол) в эпидермисе под воздействием солнечного ультрафиолетового излучения, а также усваиваться из продуктов питания и пищевых добавок, которые в некоторых странах могут содержать витамин D₂ (эргокальциферол). Обе эти формы витамина D поступают в печень, где превращаются в 25-гидроксивитамин D, или 25(OH)D (возможно лабораторно исследовать концентрацию у больного). Термин 25(OH)D используется для обозначения суммы 25(OH)D₃ и 25(OH)D₂. Таким образом, плазменная концентрация данного метаболита отражает суммарное количество синтезированного в организме и поступившего с пищей витамина D, являясь надежным индикатором уровня витамина D у конкретного человека.

Превращение 25(OH)D₃ в наиболее активный метаболит, 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂D₃), катализируется ферментом 25(OH)D-1-альфа-гидроксилазой, который коди-

руется геном CYP27B1 и содержится преимущественно в почках, но также и во многих других органах и тканях [3], включая нормальные и опухолевые клетки эпителия кожи, желудочно-кишечного тракта, мужских и женских половых органов, а также остеобласты и остеокласты, клетки сосудистой, центральной нервной и иммунной систем.

Наиболее активный метаболит витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) связывается с высокоаффинным ядерным рецептором к витамину D (VDR), который регулирует экспрессию генов.

Интенсивность внутриклеточного синтеза этого метаболита в клетках зависит преимущественно от уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ в окружающих тканях и не связана с концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в системном кровотоке [4].

Следовательно, при низкой сывороточной концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ активность $25(\text{OH})\text{D}$ -1-альфа-гидроксилазы может быть недостаточной для поддержания тканевого уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, достаточного для эффективной регуляции аутокринных и паракринных функций, а также для роста и функционирования клеток. Это объясняет наличие отрицательной связи с сывороточной концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ у множества хронических заболеваний [5]. Было также продемонстрировано, что низкая сывороточная концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ является важным прогностическим фактором смертности от всех причин [6].

В понимании того, как уровень витамина D и кальция влияет на патогенез хронических заболеваний, важную роль играет тот факт, что большинство типов клеток синтезируют $25(\text{OH})\text{D}$ -1-альфа-гидроксилазу и клеточные CaR.

Следовательно, при недостаточности витамина D и кальция нарушаются специфичные для отдельных клеток сигнальные пути, опосредованные $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$ и CaR, которые необходимы для нормального функционирования клеток.

В частности, данный механизм был продемонстрирован для остеопороза и многих злокачественных опухолей, таких как колоректальный рак и рак молочной железы.

Низкая сывороточная концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ и недостаточное потребление кальция были описаны в качестве факторов риска таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа.

Кроме того, была установлена корреляция недостаточности витамина D и кальция с развитием сердечно-сосудистых симптомов, таких как стенокардия, коронарная недостаточность, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака и инсульт, а также с повышением смертности от хронических сердечно-сосудистых заболеваний [7–17].

По данным многих исследований, дефицит витамина D и его метаболитов играет ключевую роль в патогенезе широкого спектра клинически важных внескелетных дисфункций или заболеваний, особенно это относится к мышечной, сердечно-сосудистой, аутоиммунной патологии и некоторым злокачественным новообразованиям.

Интересно то, что при метаанализе 18 рандомизированных клинических исследований, включающих 57 311 пациентов, было сделано заключение, что дополнительный прием витамина D снижает общую смертность (отношение рисков (ОР) 0,93; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,96, по сравнению с контрольной группой). Это может быть вызвано влиянием витамина D на костно-мышечную систему или на различные внескелетные нарушения [18].

Группы лиц, требующих обязательного обследования уровня кальция и витамина D

В соответствии с рекомендациями М. Peterlik и соавт. (2009 г.) [1], особое диагностическое внимание дефициту кальция и витамина D следует уделить следующим категориям пациентов [19]:

- дети, подростки, молодого и пожилого возраста;
- больные с соматической полиморбидностью;
- иммобилизация более 2 недель или снижение физической активности;
- определенные этнические группы.

Кальций снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Наблюдательные исследования свидетельствуют о наличии обратной связи между приемом кальция и развитием сосудистых заболеваний.

В исследовании Iowa Women's Health Study, проведенном с участием 34 486 женщин в постменопаузе (55–69 лет), R. M. Bostick и соавт. обнаружили, что прием кальция, соответствующий верхнему квартилю (> 1425 мг/день), по сравнению с нижним квартилем (< 696 мг кальция/день), на 33% снижает смертность от ишемической болезни сердца (ОР 0,67, 95% ДИ 0,47–0,94). По результатам анализа снижение риска зависит от общего уровня потребления кальция и может быть достигнуто диетой, приемом пищевых добавок или обоими методами [20].

Таким же образом E. G. Knox обнаружил выраженную отрицательную связь между потреблением кальция с пищей и уровнем смертности от ишемической болезни сердца [21].

Исследование Nurses' Health Study проводилось в течение 14 лет на группе из 85 764 женщин в возрасте от 39 до 59 лет. Было выявлено, что у женщин, принимавших общую дозу кальция, соответствующую верхнему квинтилю (медиана 1145 мг/день) риск инсульта был ниже (ОР 0,69, 95% ДИ 0,50–0,95), по сравнению с нижним квинтилем (медиана 395 мг/день) [22].

Чтобы объяснить наблюдаемое защитное действие на сосуды, можно предположить, что кальций оказывает благоприятный эффект на большое количество сосудистых факторов риска. К ним, в частности, можно отнести снижение следующих параметров у пациента [23]:

- артериального давления;
- сывороточной концентрации липидов;
- массы тела, хотя в некоторых случаях данные являются неоднозначными.

В некоторых испытаниях наблюдалась обратная связь между содержанием кальция и уровнем артериального давления. В контролируемых рандомизированных исследованиях при проведении метаанализа выявлено, что артериальное давление снижается как при приеме кальция с пищей, так и при его употреблении в виде добавок.

В соответствии с этими выводами настоящее исследование показало, что у женщин старше 45 лет, принимающих с пищей как минимум 679 мг кальция/день, значительно снижается риск артериальной гипертензии. У женщин с уровнем потребления кальция с пищей, соответствующим верхнему квинтилю (1000–2560 мг кальция/день), риск снижается на 13% (ОР 0,87, 95% ДИ 0,81–0,93) [24].

Еще один потенциальный кардиопротективный механизм может выражаться в снижении сывороточной концентрации липидов. Это наблюдается благодаря происходящему в кишечнике связыванию кальция с жирными и желчными кислотами, в результате чего осуществляется мальабсорбция жиров. Кроме того, существует прямое влияние кальция на адипоциты в виде усиления липолиза [25].

В контролируемом рандомизированном исследовании у мужчин при диете, богатой кальцием, значительно снизился уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеина В [26].

Подобным образом в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе при

приеме пищевой добавки, содержащей 1000 мг кальция, в течение 12 месяцев отмечено повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и их отношения к уровню ЛПНП [27].

Что касается снижения массы тела, различные крупные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что прием кальция с пищей и употребление кальцийсодержащих добавок может снижать вес пациента [28], этот эффект опосредован тем же механизмом, что и влияние на липидный профиль [29].

Безопасность применения комбинированных препаратов кальция и витамина D₃

Последнее время ряд исследователей обсуждают некоторое увеличение кардиоваскулярного риска при приеме препаратов кальция. Однако следует обратить особое внимание на тот факт, что увеличение кардиоваскулярного риска установлено лишь в отношении монотерапии кальцием.

Метаанализ 15 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований был опубликован в 2010 г. в Британском медицинском журнале (M.J. Bolland и соавт.) и включал данные о более чем 12000 испытуемых. Наблюдалось повышение риска инфаркта миокарда около 30% у лиц, принимавших кальцийсодержащие добавки (≥ 500 мг/день), по сравнению с получавшими плацебо [30].

Тем не менее, не наблюдалось достоверного повышения частоты встречаемости конечных точек, связанных с сосудистой патологией. К ним относятся инсульт (ОР 1,20, 95% ДИ 0,96–1,50), смерть (ОР 1,09, 95% ДИ 0,96–1,23) и составные конечные точки, включающие инфаркт миокарда, инсульт и внезапную смерть (ОР 1,18, 95% ДИ 1,00–1,39).

Хотя данные метаанализа должны быть интерпретированы как значимое свидетельство того, что прием кальцийсодержащих добавок (без витамина D) может потенциально повышать риск инфаркта миокарда, необходимо принимать в расчет некоторые ограничения и даже противоречия.

Во-первых, статистическая значимость различий была только пограничной (ОР 1,31, 95% ДИ 1,02–1,67; $p = 0,035$), с достоверной вероятностью 95% нижний лимит приближается к 1, поэтому оценка данных результатов должна проводиться с осторожностью. Кроме того, исследования, включенные в анализ, были направлены на оценку влияния кальция на плотность костной ткани и риск переломов. Ни в одном из представленных исследований кардиоваскулярные осложнения не фигурировали в качестве первичной или вторичной конечной точки. В результате они не были учтены стандартизированным способом, что могло привести к завышению или занижению сведений.

Во-вторых, хотя данные метаанализа отражают явное повышение риска инфаркта миокарда, эта зависимость не характерна для риска инсульта, смерти или составной конечной точки, включающей инфаркт миокарда, инсульт и внезапную смерть. Можно добавить, что из исследований были исключены данные о приеме кальция в комбинации с витамином D, что является рекомендуемой стратегией для предупреждения переломов у большинства пожилых людей. В этой связи надо отметить, что в большом количестве крупномасштабных исследований по приему кальция в сочетании с витамином D не было выявлено повышения кардиоваскулярного риска [31].

Возможно, хотя и не установлено точно, что коррекция дефицита витамина D может препятствовать развитию потенциально вредных сосудистых эффектов кальцийсодержащих добавок [18, 32].

Наконец, за исключением относительно малочисленной группы испытуемых [30], отдельные исследования кальцийсодержащих добавок не выявили достоверного повышения кардиоваскулярного риска.

Фактически, данные настоящего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного J.R. Lewis и соавт., без учета метаанализа, не указывают на высокий риск смерти или первичной госпитализации, связанной с атеросклерозом сосудов, у пациентов, принимающих кальцийсодержащие добавки [33]. Более того, поданализ даже свидетельствует о наличии их кардиопротективного эффекта у пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Выбор методов коррекции и доз кальция и витамина D в базисной стратегии ведения пациентов с полиморбидностью

В международном исследовании потребления витамина D [34] было ясно показано, что во многих странах содержание витамина D в рационе питания является слишком низким, чтобы поддерживать уровень 25(OH)D среди всего населения в диапазоне 40–100 нмоль/л, что считается достаточным для оптимального состояния здоровья [35].

K.D. Cashman и соавт. [36] рассчитали, что лицам в возрасте 20–40 лет для поддержания баланса витамина D в зимнее время необходимо ежедневно принимать витамин D в дозе от 300 до 1600 МЕ, в зависимости от продолжительности пребывания на солнце предыдущим летом.

M.L. Nelson и соавт. [37] сообщили, что прием витамина D₃ в суточной дозе 800 МЕ позволял обеспечить устойчивую «оптимальную» концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови (≥ 75 нмоль/л) у 80% женщин в менопаузе.

Прием аналогичной суточной дозы витамина D₃ позволял поддерживать сывороточную концентрацию 25(OH)D на уровне 50 нмоль/л у 97,5% пожилых людей в условиях недостаточного пребывания на солнце [38].

Имеются надежные документальные подтверждения благоприятного влияния витамина D в дозе 800 МЕ на различные показатели здоровья. Прием витамина D₃ в дозе 700–800 МЕ/сут обеспечивает нормальный уровень ремоделирования костной ткани у здоровых мужчин в зимнее время [39], а также снижает риск колоректального рака и рака молочной железы на 50% [40, 41].

Потребление кальция в среднем 1000–1200 мг/сут основано не только на соображениях физиологии, но и на результатах исследований влияния на состояние здоровья.

Так, например, суточная доза кальция 1200 мг обеспечивает эффективную профилактику потери костной массы и переломов вследствие остеопороза у людей в возрасте 50 лет и старше [42], а также приводит к снижению на 40–50% риска колоректального рака у мужчин и рака молочной железы у женщин в менопаузальном периоде [43, 44].

В целях профилактики либо улучшения течения многих хронических заболеваний необходима одновременная коррекция недостаточности потребляемых с пищей витамина D и кальция, что объясняется двумя причинами.

Во-первых, потребление с пищей витамина D и кальция тесно взаимосвязано [45], вследствие чего недостаточность витамина D во многих случаях ассоциируется с низким потреблением кальция.

Во-вторых, поскольку витамин D и кальций оказывают совместное влияние на пролиферацию, дифференцировку и функционирование клеток, можно предположить, что для достижения положительного эффекта от увеличения потребления кальция потребуются наличие адекватного количества витамина D и наоборот.

На основании метаанализа 10 рандомизированных контролируемых исследований влияния перорального приема витамина D с кальцием или без него на риск перелома шейки бедра у пожи-

людей по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, S. Boonen и соавт. [46] сделали вывод о том, что, по всей видимости, прием витамина D приводит к снижению риска перелома шейки бедра только при дополнительном приеме кальция.

J. M. Larre и соавт. [47] представили результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, согласно которым у женщин в постменопаузе комбинированный прием кальция и витамина D₃, то есть 1400–1500 мг кальция вместе с 1100 МЕ витамина D₃, снижает кумулятивный риск злокачественных опухолей молочной железы, легких, толстой кишки, матки и системы гемопоэза до 0,232 спустя 4 года терапии.

E. Cho и соавт. [48] на основании анализа объединенных первичных данных из 10 когортных исследований, включавших результаты наблюдения у более чем 500 тыс. людей на протяжении 6–16 лет, сделали вывод о том, что наибольшее снижение риска колоректального рака достигается при одновременном приеме высоких доз витамина D и кальция.

Дополнительный прием комбинации витамина D и кальция является безопасной и малозатратной стратегией профилактики остеопороза, колоректального рака и рака молочной железы, а также, вполне вероятно, множества других компонентов соматической полиморбидности.

Следует подчеркнуть, что суточное потребление 800 МЕ витамина D и 1000–1200 мг кальция находится гораздо ниже принятых в настоящее время предельно допустимых доз, которые составляют 2000 МЕ (= 50 мкг) витамина D₃ и 3000 мг кальция [49].

Относительно недорогим способом профилактики остеопоротических переломов является комбинированный прием 1200 мг/сут кальция и 800 МЕ/сут витамина D₃. Однако выраженный эффект от приема такой комбинации наблюдается

только в группах пациентов, соблюдающих режим приема как минимум на 80% [42].

Недостаточное соблюдение режима приема, которое наблюдается при длительном приеме любого лекарственного препарата, ограничивает эффективность комбинации витамина D и кальция в отношении коррекции соответствующих видов недостаточности среди населения в целом. Вследствие этого комбинированный прием витамина D и кальция должен рекомендоваться только с целью профилактики заболеваний в группах высокого риска, т.е. среди лиц, у которых не удастся достичь адекватного поступления витамина D и кальция другими способами; это может быть связано со специфическими условиями жизни (иммобилизация, инвалидность, пожилой возраст, хронические заболевания), традиционными или личными пищевыми предпочтениями, образом жизни (недостаток физической активности, постоянное пребывание в помещении) и др. ■

Литература

1. Peterlik M., Cross H. S. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology // Eur. J. Clin. Nutr. 2009.
2. Tfelt-Hansen J., Brown E. M. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 2005, 42, 35–70.
3. Zehnder D., Bland R., Williams M. C., McNinch R. W., Howie A. J., Stewart P. M., Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃–1 alpha-hydroxylase // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001, 86, 888–894.
4. Anderson P. H., O'Loughlin P. D., May B. K., Morris H. A. Modulation of CYP27 B1 and CYP24 mRNA expression in bone is independent of circulating 1,25(OH)₂D₃ levels // Bone. 2005, 36, 654–662.
5. Cross, H. S., Kallay E. Regulation of the colonic vitamin D system for prevention of tumor progression: an update // Future Oncol. 2009, 5, 493–507.

Мамочка, прими сегодня Кальций-Д₃ Никомед Форте



В ее возрасте любое падение очень опасно. С годами кальций вымывается из костей: риск переломов возрастает

Кальций-Д₃ Никомед форте адекватно восполняет дефицит кальция и витамина Д₃ в 2 таблетках ... и ничего лишнего!

- ✓ Содержит оптимальные дозы кальция и витамина Д₃ в 2 таблетках*¹
- ✓ Увеличивает минерализацию кости, снижая риск переломов²
- ✓ Регулирует мышечные сокращения, уменьшая риск падений³

* Для восполнения дефицита кальция и витамина Д: взрослым и детям старше 12 лет по 2 таблетки в день (из Инструкции по медицинскому применению).

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. «ЭОТАР-Медиа», Москва, 2012. 2. Salovaara K et al. J Bone Miner Res. 2010 Jul;25(7):1487-95. 3. Kärkkäinen MK et al. Maturitas. 2010 Apr;65(4):359-65.

Кальций-Д₃ Никомед Форте. Регистрационный номер: ПН 013355/01. **Активные компоненты:** кальций карбонат – 1250 мг (эквивалентно элементарному кальцию – 500 мг), колекальциферол (витамин Д₃) – 10 мкг (400 МЕ) в виде концентрата колекальциферола 4 мг. **Показания к применению:** профилактика и лечение дефицита кальция и/или витамина Д; профилактика и комплексная терапия остеопороза и его осложнений (переломы костей). **Противопоказания:** гиперкальциемия (повышенная концентрация кальция в крови); гиперкальциурия (повышенное содержание кальция в моче); нефролитиаз; гипервитаминоз витамина Д; повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелая почечная недостаточность; активный туберкулез; саркоидоз; повышенная чувствительность к сое или арахису. **Препарат не должен назначаться пациентам с фенилкетонурией, наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозно-галактозной мальабсорбцией или сахарно-изомальтозной недостаточностью.** **Препарат в лекарственной форме таблетки не применяется у детей в возрасте до 3-х лет.** **С осторожностью:** беременность, период лактации, почечная недостаточность. **Способ применения и дозы:** Взрослым: для профилактики остеопороза – по 1 таблетке 2 раза в день или 2 таблетки один раз в день; в комплексной терапии остеопороза – по 1 таблетке 2-3 раза в день. Для восполнения дефицита кальция и витамина Д: Взрослым и детям старше 12 лет – по 2 таблетки в день; Детям с 3 до 12 лет – по 1 таблетке в день или по назначению врача. **Побочное действие:** аллергические реакции, дисфункция желудочно-кишечного тракта (запоры или диарея, метеоризм, тошнота, боль в животе), гиперкальциемия и гиперкальциурия.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.nycomed.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Реклама



Дата выхода рекламы: март 2013 г.

6. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B., Kinkeldei J., Boehm B.O., Weihrauch G., Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality // *Arch. Intern. Med.* 2008, 168, 1340–1349.
7. McCarron D.A., Reusser M.E. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate // *J. Am. Coll. Nutr.* 1999, 18, 398 S–405 S.
8. Hintzpete B., Mensink G.B., Thierfelder W., Muller M.J., Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008, 62, 1079–1089. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2009, 62601.
9. Judd S.E., Nanes M.S., Ziegler T.R., Wilson P.W., Tangpricha V. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87, 136–141.
10. Davies K.M., Heaney R.P., Recker R.R., Lappe J.M., Barger-Lux M.J., Rafferty K., Hinders S. Calcium intake and body weight // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 4635–4638.
11. Arunabh S., Pollack S., Yeh J., Aloia J.F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 157–161.
12. Alemzadeh R., Kichler J., Babar G., Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season // *Metabolism.* 2008, 57, 183–191.
13. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 2017–2029.
14. Reis J.P., von Muhlen D., Kritz-Silverstein D., Wingard D.L., Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults // *Diabetes Care.* 2007, 30, 1549–1555.
15. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Wolf M., Vasan R.S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation.* 2008, 117, 503–511.
16. Bostick R.M., Kushi L.H., Wu Y., Meyer K.A., Sellers T.A., Folsom A.R. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women // *Am. J. Epidemiol.* 1999, 149, 151–161.
17. Hagstrom E., Hellman P., Larsson T.E., Ingelsson E., Berglund L., Sundstrom J., Melhus H., Held C., Lind L., Michaelsson K., Amlöv J. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009, 119, 2765–2771.
18. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch Intern Med.* 2007, 167: 1730–1737.
19. Peterlik M., Boonen S., Cross H.S., Lamberg-Allardt C. Vitamin D and Calcium Insufficiency-Related Chronic Diseases: an Emerging World-Wide Public Health Problem // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2009, 6, 2585–2607.
20. Bostick R.M., Kushi L.H., Wu Y., Meyer K.A., Sellers T.A., Folsom A.R. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to ischemic heart disease mortality among postmenopausal women // *Am J Epidemiol.* 1999, 149: 151–161.
21. Knox E.G. Ischaemic-heart-disease mortality and dietary intake of calcium // *Lancet.* 1973, 1:1465–1467.
22. Iso H., Stampfer M.J., Manson J.E., Rexrode K., Hennekens C.H., Colditz G.A., Speizer F.E., Willett W.C. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women // *Stroke.* 1999, 30: 1772–1779.
23. Chung M., Balk E.M., Brendel M. et al. Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes // *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2009, 1–420.
24. Wang L., Manson J.E., Buring J.E., Lee I.M., Sesso H.D. Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women // *Hypertension.* 2008, 51: 1073–1079.
25. Zemel M.B., Shi H., Greer B., Dirienzo D., Zemel P.C. Regulation of adiposity by dietary calcium // *FASEB J.* 2000, 14: 1132–1138.
26. Denke M.A., Fox M.M., Schulte M.C. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men // *J Nutr.* 1993, 123:1047–1053.
27. Reid I.R., Mason B., Horne A., Ames R., Clearwater J., Bava U., Orr-Walker B., Wu F., Evans M.C., Gamble G.D. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial // *Am J Med.* 2002, 112: 343–347.
28. Heaney R.P. Normalizing calcium intake: projected population effects for body weight // *J Nutr.* 2003, 133: 268 S–270 S.
29. Parikh S.J., Yanovski J.A. Calcium intake and adiposity // *Am J Clin Nutr.* 2003, 77: 281–287.
30. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A., Grey A., MacLennan G.S., Gamble G.D., Reid I.R. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: metaanalysis // *BMJ.* 2010, 341: c3691.
31. Hsia J., Heiss G., Ren H. et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events // *Circulation.* 2007, 115: 846–854.
32. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Wolf M., Vasan R.S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation.* 2008, 117: 503–511.
33. Lewis J.R., Calver J., Zhu K., Flicker L., Prince R.L. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up // *J Bone Miner Res.* 2011, 26: 35–41.
34. Calvo M.S., Whiting S.J., Barton C.N. Vitamin D intake: a global perspective of current status // *J. Nutr.* 2005, 135, 310–316.
35. Yetley E.A., Brule D., Cheney M.C., Davis C.D., Esslinger K.A., Fischer, P.W., Friedl K.E., Greene-Finestone L.S., Guenther P.M., Klurfeld D.M., L'Abbe M.R., McMurry K.Y., Starke-Reed P.E., Trumbo P.R. Dietary reference intakes for vitamin D: justification for a review of the 1997 values // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 89, 719–727.
36. Cashman K.D., Hill T.R., Lucey A.J., Taylor N., Seamans K.M., Muldowney S., Fitzgerald A.P., Flynn A., Barnes M.S., Horgan G., Bonham M.P., Duffy E.M., Strain J.J., Wallace J.M., Kiely M. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 88, 1535–1542.
37. Nelson M.L., Blum J.M., Hollis B.W., Rosen C., Sullivan S.S. Supplements of 20 microg/d cholecalciferol optimized serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in 80% of premenopausal women in winter // *J. Nutr.* 2009, 139, 540–546.
38. Cashman K.D., Wallace J.M., Horgan G., Hill T.R., Barnes M.S., Lucey, A.J., Bonham M.P., Taylor N., Duffy E.M., Seamans K., Muldowney S., Fitzgerald A.P., Flynn A., Strain J.J., Kiely M. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults > 64 y of age // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 89, 1366–1374.
39. Viljakainen H.T., Vaisanen M., Kemi V., Rikkonen T., Kroger H., Laitinen E., Rita H., Lamberg-Allardt C. Wintertime vitamin D supplementation inhibits seasonal variation of calcitropic hormones and maintains bone turnover in healthy men // *J. Bone Miner. Res.* 2009, 24, 346–352.
40. Gorham E.D., Garland C.F., Garland F.C., Grant W.B., Mohr S.B., Lipkin, M., Newmark H.L., Giovannucci E., Wei M., Holick M.F. Vitamin D and prevention of colorectal cancer // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005, 97, 179–194.
41. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Grant W.B., Giovannucci E.L., Lipkin M., Newmark H., Holick M.F., Garland F.C. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2007, 103, 708–711.
42. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // *Lancet.* 2007, 370, 657–666.
43. Shin M.H., Holmes M.D., Hankinson S.E., Wu K., Colditz G.A., Willett W.C. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002, 94, 1301–1311.
44. Slaterry M.L., Sorenson A.W., Ford M.H. Dietary calcium intake as a mitigating factor in colon cancer // *Am. J. Epidemiol.* 1988, 128, 504–514.
45. Berube S., Diorio C., Verhoek-Offedahl W., Brisson J. Vitamin D, calcium, and mammographic breast densities // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2004, 13, 1466–1472.
46. Boonen S., Lips P., Bouillon R., Bischoff-Ferrari H.A., Vanderschueren D., Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 1415–1423.
47. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.R., Heaney R.P. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 85, 1586–1591.
48. Cho E., Smith-Warner S.A., Spiegelman D., Beeson W.L., van den Brandt P.A., Colditz G.A., Folsom A.R., Fraser G.E., Freudenheim J.L., Giovannucci E., Goldbohm R.A., Graham S., Miller A.B., Pietinen P., Potter J.D., Rohan T.E., Terry P., Toniolo P., Virtanen M.J., Willett W.C., Wolk A., Wu K., Yaun S.S., Zeleniuch-Jacquotte A., Hunter D.J. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004, 96, 1015–1022.
49. Human vitamin and mineral requirements. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Food and Agriculture Organization, Rome, Italy, 2002.

Заболевания пародонта и общее здоровье: существует ли взаимосвязь?

Ф. Ялчин, доктор медицинских наук, профессор

Стамбульский университет, Турция

Ключевые слова: заболевания полости рта, стоматологическое здоровье, системные заболевания, теория очаговой инфекции, пародонтит, беременность, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания.

Когда-то считалось, что заболевания полости рта являются причиной практически каждого воспаления в организме. В то время при лечении системных заболеваний подразумевали лечение зубов или, чаще всего, их удаление. Позднее факт взаимосвязи общего и стоматологического здоровья некоторое время игнорировался. В конце прошлого века теория очаговой инфекции снова привлекла внимание к связи заболеваний полости рта с системными заболеваниями. Согласно этой теории, инфекция в одной части тела может повлиять на другие органы.

В последние два десятилетия был достигнут огромный прогресс в исследовании связей между заболеваниями пародонта и общим здоровьем человека. Главным образом исследования сфокусированы на выявлении механизмов взаимосвязи и возможности позитивного влияния лечения заболеваний пародонта на общее состояние организма. Часто признается, что эта связь общего и стоматологического здоровья может быть двусторонней; хорошей иллюстрацией этого сложного вопроса является пародонтит при сахарном диабете.

Микробный зубной налет является основным этиологическим фактором заболеваний пародонта, при этом степень тяжести, скорость прогрессирования пародонтита и прогноз его лечения зависят от состояния защитных сил организма. Факторы риска, такие как неправильное питание, вредные привычки, стресс, хронические заболевания, неблагоприятная экологическая обстановка, влияют на весь организм в целом, снижая иммунную и противовоспалительную защиту. Кроме этого, при наличии воспалительных заболеваний пародонта полость рта является резервуаром для микроорганизмов и, таким образом, увеличивается риск инфицирования и развития осложнений заболеваний других органов и систем.

Сейчас основная задача для исследователей — выяснить, что вызывает одновременное возникновение заболеваний в макроорганизме и полости рта: это совпадение факторов риска или истинная причинно-следственная связь?

В настоящее время результаты данных клинических исследований уже подтверждают, что пародонтальные инфекции могут повлиять на течение беременности, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Легочные заболевания также могут быть связаны с заболеваниями пародонта.

Беременность

Согласно данным научных публикаций, гормональные изменения в период полового созревания, беременности и менопаузы изменяют реакции организма и оказывают влияние на все органы и системы, в том числе и на ткани пародонта.

При воспалительных заболеваниях пародонта повышается содержание медиаторов воспаления и простагландинов. Известно, что некоторые из этих веществ, такие как простагландин E2 (ПГЕ2), влияют на вероятность наступления преждевременных родов. Таким образом, можно предположить, что у беременных женщин с заболеваниями пародонта вероятность преждевременных родов выше, чем у здоровых. Кроме того, определенную роль играют наличие воспалительных процессов в других органах, тканях и материнские инфекции (рис. 1). Воспалительные заболевания пародонта повышают риск развития следующих осложнений:

- разрыва мембран;
- преждевременных родов;



Рис. 1. Возможный механизм влияния заболеваний пародонта на развитие преждевременных родов

*Источник: Lopez N. J., Gomez R. A. Dental and medical comanagement of pregnancy.

Опубликовано в: Genco R. J., Williams R. C. eds. Periodontal disease and overall health: a clinical guide. 2010. Воспроизведено с разрешения правообладателя.

- выкидыша;
- ухудшения здоровья новорожденного, повреждения нервной системы плода.

Пока причинно-следственная связь между этими фактами не доказана, однако женщины должны поддерживать здоровье тканей пародонта, особенно во время беременности.

Сахарный диабет

Сахарный диабет является наиболее распространенным из метаболических расстройств и вызывается либо недостаточной выработкой инсулина, либо невосприимчивостью клеточных рецепторов к инсулину, что приводит к высокому уровню глюкозы в крови.

Заболевания пародонта теперь называют шестым осложнением сахарного диабета наряду с ретинопатией, нефропатией, нейропатией, макрососудистыми осложнениями и плохим заживлением ран, поэтому диабет считается фактором, способствующим развитию заболеваний пародонта. Есть определенные биологические механизмы, которые объясняют связь между диабетом и состоянием тканей пародонта. Это микроангиопатия, генетические факторы, изменения в десневой жидкости, метаболизм коллагена, воспалительный ответ организма и изменения в поддесневой флоре. С другой стороны, воспаление в тканях пародонта может отрицательно повлиять на контроль сахара в крови. Таким образом, эффективное антибактериальное лечение пародонтита может снизить уровень гликозилированного гемоглобина у больных сахарным диабетом и снизить риск развития осложнений. Безусловно, в будущем необходимы дополнительные исследования, раскрывающие более точные механизмы взаимодействия.

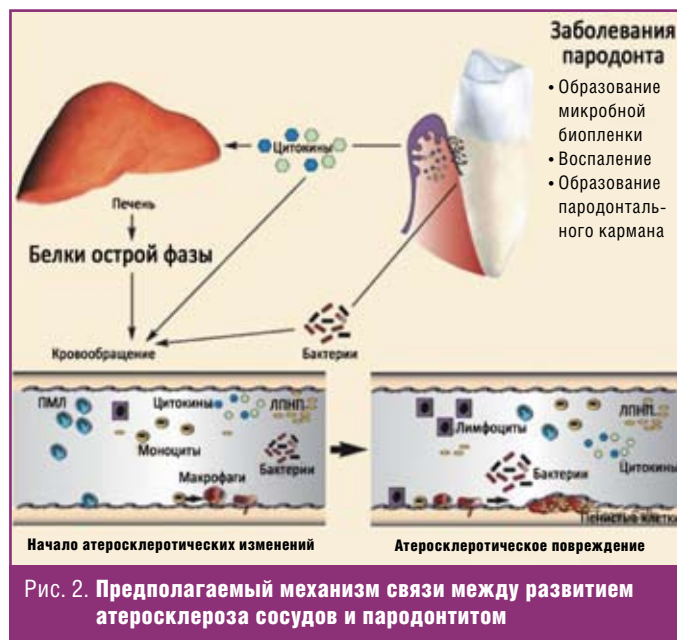
Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во многих странах. Тем не менее до 50% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями не имеют ни одного из традиционных факторов риска.

Лица с тяжелым хроническим пародонтитом имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний наряду с традиционными факторами риска, такими как пожилой возраст, мужской пол, сахарный диабет, курение и отягощенная наследственность. В настоящее время подтверждено, что инфекция и хроническое воспаление, в том числе воспалительные заболевания пародонта, играют важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза (рис. 2).

Сердечно-сосудистые заболевания и заболевания пародонта имеют ряд общих признаков. Обе группы заболеваний чаще встречаются у пожилых мужчин, которые курят, страдают артериальной гипертензией и подвержены стрессам. Это дает основание предполагать, что заболевания тканей пародонта и сердечно-сосудистой системы также могут иметь схожие причины возникновения.

Образование микробной биопленки приводит к воспалению пародонта и в последующем возможной потере зубодесневого соединения. Зубной налет в пародонтальном кармане «подпитывает» локальный воспалительный процесс и поддерживает выработку цитокинов клетками макроорганизма. Кроме того, бактерии зубного налета сами по себе могут вызывать развитие bacteriemia. Оба компонента, бактерии и продукты иммунно-воспалительной реакции организма, могут прямо или косвенно привести к развитию или усилению системного воспалительного ответа, вызывая атеросклероз.



Заболевания органов дыхания

Поскольку полость рта располагается в непосредственной близости от дыхательных путей, она является резервуаром для возбудителей инфекций органов дыхания. Такие патогены могут попасть в нижние дыхательные пути, увеличивая риск развития респираторных инфекций, поэтому можно предположить, что лечение заболеваний пародонта может снизить количество этих возбудителей, обитающих на поверхности зубов и тканях полости рта.

Поскольку здоровье полости рта является частью общего здоровья человека, следует способствовать интеграции общей медицины и стоматологии. Заболевания пародонта — это хроническая инфекция, которая вызывает развитие местного и системного иммуно-воспалительного ответа организма, а также является источником bacteriemia. Таким образом, профилактика и лечение заболеваний пародонта снижают риск развития системных хронических заболеваний. Если дальнейшие исследования подтвердят, что заболевания пародонта являются истинным фактором риска развития системных заболеваний, то в будущем стоматологии появятся новые перспективы. ■

Литература

1. Baser U., Cekici A., Tanrikulu-Kucuk S., Kantarci A., Ademoglu E., Yalcin F. Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle // J Periodontol. 2009, Dec; 80 (12): 1983–1990.
2. Yalcin F., Eskinazi E., Soyuncu M., Basegmez C., Issever H., Isik G., Berber L., Has R., Sabuncu H., Onan U. The effect of sociocultural status on periodontal conditions in pregnancy // J Periodontol. 2002, Feb; 73 (2): 178–182.
3. Garcia R. I., Henshaw M. M., Krall E. A. Relationship between periodontal disease and systemic health // Periodontol. 2001; 25: 21–36.
4. Cullinan M. P., Ford P. J., Seymour G. J. Periodontal disease and systemic health: current status // Aust Dent J. 2009, Sep; 54, Suppl 1: S62–69.
5. Kinane D. F. Periodontitis modified by systemic factors // Ann Periodontol. 1999, Dec; 4 (1): 54–64.
6. Scannapieco F. A., Dasanayake A. P., Chhun N. Does periodontal therapy reduce the risk for systemic diseases? // Dent Clin North Am. 2010, Jan; 54 (1): 163–181.
7. Parameter on systemic conditions affected by periodontal diseases. American Academy of Periodontology // J Periodontol. 2000, May; 71 (5 Suppl): 880–883.

Забота о здоровье десен Ваших пациентов

НОВИНКИ

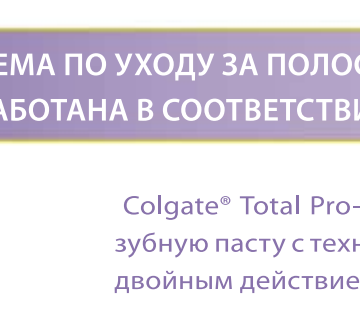
ЗУБНЫЕ НИТИ И ЛЕНТЫ

Для ежедневного удаления
зубного налета из межзубных
промежутков



МЕЖЗУБНЫЕ ЕРШИКИ

Для ежедневного удаления
зубного налета из межзубных
промежутков



ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА

Для дополнительного ежедневного контроля
образования зубного налета
Содержит 0,075% цетилперидиния хлорида и 225 ppm
ионов фтора



ЗУБНАЯ ПАСТА

с технологией Триклозан / Сополимер
(1450 ppm F⁻)

Для длительного антибактериального
эффекта и прямого противовоспалительного
действия на десны



ЗУБНАЯ ЩЕТКА

Для эффективного удаления зубного налета



**СИСТЕМА ПО УХОДУ ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА С КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ.
РАЗРАБОТАНА В СООТВЕТСТВИИ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ**

Colgate® Total Pro-Здоровье Десен – это единственная система, содержащая
зубную пасту с технологией Триклозан / Сополимер с клинически доказанным
двойным действием

- Для ежедневной гигиены пациентам с гингивитом или высоким риском его
развития, а также при появлении кровоточивости десен
- Система, позволяющая рекомендовать набор продуктов, отвечающий
индивидуальным потребностям каждого пациента

**РЕКОМЕНДУЙТЕ СИСТЕМУ COLGATE® TOTAL PRO-ЗДОРОВЬЕ ДЕСЕН
ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЕСЕН**

Ссылки: 1. Amornchat C., et al. (2004) Mahidol Dent J 24(2): 103–111. 2. Lindhe J., et al. (1993) J Clin Periodontol 20(5): 327–334.

Бета-адреноблокаторы — возможности оптимизации терапии хронической сердечной недостаточности в амбулаторных условиях

Е. С. Жубрина

Ф. Т. Агеев, доктор медицинских наук, профессор

ИМК им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, хроническая сердечная недостаточность, доказательная медицина, эффективность, небиволол, бисопролол.

Положительное влияние терапии бета-адреноблокаторами на течение и прогноз хронической сердечной недостаточности (ХСН), одного из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, многократно было продемонстрировано в крупных мультицентровых рандомизированных исследованиях, что позволило отнести их к IА классу доказанности. Однако это утверждение не может быть отнесено ко всему классу препаратов, а касается лишь тех представителей, которые доказали свою клиническую эффективность в таких исследованиях, как CIBIS II, MERIT-HF, SENIORS, COPERNICUS, что в свою очередь позволило разграничить так называемые «рекомендованные» и «нерекомендованные» для лечения ХСН бета-адреноблокаторы [1, 2]. К первым в итоге были отнесены карведилол, бисопролол, небиволол и метопролол сукцинат. Эффективность же других препаратов в отношении ХСН не доказана или ставится под сомнение в связи с недостаточностью данных по этому вопросу.

В реальной клинической практике частота назначения бета-адреноблокаторов до сих пор остается неприемлемо низкой и не превышает 70% [3]. Но даже если бета-адреноблокатор все же назначен больному с сердечной недостаточностью, то в подавляющем большинстве случаев выбор падает на препараты, эффективность которых при ХСН не дока-

зана или сомнительна (чаще всего атенолол или метопролола тартрат). В России, как и в Европе, процент больных с сердечной недостаточностью, принимающих «рекомендованные» бета-адреноблокаторы, не превышает 30% [4, 5].

Повышение приверженности врачей принятым рекомендациям, в том числе и в отношении назначения рекомендованных для лечения ХСН бета-адреноблокаторов вместо препаратов без доказанной эффективности, в рамках повышения качества медицинской помощи является одним из перспективных направлений в современной медицине. Однако недостаток исследований по прямому непосредственному сопоставлению различных препаратов одного класса оставляет открытым вопрос об оправданности такой тактики медикаментозной терапии в клинической практике.

Кроме того, наблюдаются существенные различия по влиянию на сердечно-сосудистую систему даже между представителями данного класса лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, что диктует необходимость разработки тактики лечения больных, основанной на определении предпочтительности препарата в зависимости от клинической ситуации.

В этом аспекте целью настоящей работы стало оценить клинический, гемодинамический и нейрогуморальный эффекты перевода больных с ХСН с терапии «нерекомендованными к применению» бета-адреноблокаторами (атенолол или метопролола тартрат) на бисопролол или небиволол в амбулаторной практике, а также сравнить эффек-

тивность небиволола и бисопролола у больных ХСН.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 67 больных старше 18 лет с умеренно выраженной ХСН (II–III функциональный класс по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA), вне зависимости от фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии (Эхо-КГ), и находящихся на длительной (более 6 месяцев) стандартной терапии, рекомендованной для лечения ХСН, в отсутствие декомпенсации в течение 2 недель до включения в исследование. Перевод больных на исследуемый препарат осуществлялся на этапе рандомизации. В исследование не включались больные с недавно перенесенным обострением сердечной недостаточности (менее чем за 2 недели до начала исследования); значимыми поражениями клапанов сердца; констриктивным перикардитом или гемодинамически значимым перикардальным выпотом; гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатией; легочным сердцем или другими заболеваниями, связанными с изолированной правожелудочковой недостаточностью; острым коронарным синдромом, инсультом или реваскуляризацией миокарда менее чем за 3 месяца до включения больного в исследование; сахарным диабетом 2-го типа, требующим инсулинотерапии, или сахарным диабетом 1-го типа; с другими состояниями, сопровождающимися повышением активности маркеров фиброза (заболевания соединительной ткани, онкологиче-

ские, ревматологические заболевания, выраженный фиброз печени, легких).

Всем больным, вошедшим в исследование, исходно, а также спустя 6 месяцев с момента начала терапии было проведено клиническое и инструментальное обследование, включавшее в себя определение функционального класса (ФК) ХСН с измерением дистанции, преодолеваемой больными в течение 6-минутного теста ходьбы, оценку тяжести клинического состояния (шкала оценки клинического состояния, ШОКС) и качества жизни (Миннесотского вопросника качества жизни), трансторакальную Эхо-КГ и определение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а также маркеров синтеза (C-концевого пропептида проколлагена I типа, C1CP) и распада (C-концевого телопептида коллагена I, C1TP) коллагена I типа в сыворотке крови. Уровень NT-proBNP в плазме был определен методом электрохемилюминисценции с помощью анализатора Elecsys 1010 фирмы Roche Hitachi. Для определения содержания маркеров фиброза также в обоих случаях применялся ферментный иммунологический метод исследования. При этом для определения уровня C1CP использовались наборы реактивов фирмы Quidel (C1CP enzyme immunoassay), а для C1TP — фирмы Roche Diagnostics (Elecsys бета-CrossLaps/serum assay).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA) и SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc. USA) и использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики.

Исходная характеристика больных ХСН

Таблица 1

Показатель	Значение
Клинические данные	
Возраст, лет	67 ± 3
Мужчины/женщины, п (%)	50 (74%)/17 (26%)
Длительность ХСН, лет	4,6 ± 3,6
Форма ХСН (со сниженной ФВ ЛЖ/с сохраненной ФВ ЛЖ), п (%)	35 (52%)/32 (48%)
Этиология ХСН (ишемическая/неишемическая), п (%)	55 (82%)/12 (18%)
Мерцательная аритмия, п (%)	13 (19%)
ФК ХСН (II/III ФК), п (%)	61 (91%)/6 (9%)
Систолическое АД (САД), мм рт. ст.	131 ± 17
Диастолическое АД (ДАД), мм рт. ст.	80 ± 7
ЧСС, мин ⁻¹	68 ± 11
Инструментально-лабораторные данные	
ФВ левого желудочка, %	47 ± 12
NT-proBNP, пг/мл	644 [265; 1341]
Терапия	
Ингибиторы АПФ, п (%)	66 (97%)
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов, п (%)	1 (3%)
Диуретики, п (%)	31 (47%)
Дигоксин, п (%)	10 (16%)
Спиронолактон, п (%)	13 (19%)
Бета-адреноблокаторы, п (%)	67 (100%)
в том числе: метопролола тартрат	48 (72%, средняя доза — 59,3 ± 27,3 мг/сут)
атенолол	19 (28%, средняя доза 50 ± 22,4 мг/сут)

Примечание: данные представлены как среднее значение по группе ± стандартная ошибка среднего, за исключением уровней NT-proBNP, где данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль].

Исследование состояло из периодов скрининга, рандомизации, индивидуального подбора доз бисопролола или небиволола и периода длительного наблюдения. Продолжительность исследования составила 6 месяцев с момента приема первой дозы одного из исследуемых препаратов. Больные были рандомизированы: 32 — в группу небиволола (Небилет, фармацев-

тическая фирма «Берлин Хеми/А. Менарини») и 35 — в группу бисопролола (Конкор, фармацевтическая фирма «Никомед»). Титрование дозы препаратов начиналось с 1,25 мг с последующим возможным, при хорошей переносимости, двукратным увеличением дозы препарата до рекомендованного уровня 10 мг каждые 2–4 недели. Критериями хорошей переносимости

Влияние перевода больных ХСН на небиволол и бисопролол на клиническое состояние, качество жизни, систолическую функцию ЛЖ и содержание NT-proBNP

Таблица 2

Показатель	Значение		
	Исходное	Через 6 месяцев	P
САД, мм рт. ст.	132 ± 17	128 ± 13	< 0,05
ДАД, мм рт. ст.	84 ± 11	79 ± 7	нд
ЧСС, мин ⁻¹	68 ± 9	64 ± 10	< 0,001
Средний ФК ХСН	2,1 ± 0,3	1,7 ± 0,5	< 0,001
6-минутный тест ходьбы, м	365 ± 43	386 ± 52	< 0,001
Качество жизни MLHFQ, баллы	35 ± 13	30 ± 13	< 0,001
Шкала ШОКС, баллы	2,6 ± 0,8	2,1 ± 0,8	< 0,001
ФВ ЛЖ, %	47 ± 12	51 ± 12	< 0,01
больные с исходной ФВ < 50%	37 ± 7	41 ± 9	< 0,05
больные с исходной ФВ > 50%	58 ± 6	60 ± 7	нд
больные с NT-proBNP > 644 пг/мл	1348 [980; 2043]	1272 [503; 1768]	< 0,05

Примечание: данные представлены как среднее значение по группе ± стандартная ошибка среднего, за исключением уровней NT-proBNP, где данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль].

Таблица 3

Анализ связи между снижением ЧСС и динамиками среднего ФК ХСН, дистанцией 6-минутного теста ходьбы, уровня NT-proBNP и ФВ левого желудочка

Показатели	Δ ЧСС	
	r	p
Δ средний ФК СН	0,18	нд
Δ дистанция 6-минутного теста ходьбы	-0,005	нд
Δ уровень NT-proBNP	0,01	нд
Δ ФВ левого желудочка	0,15	нд

Таблица 4

Динамика показателей клинико-функционального статуса, качества жизни и уровня NT-proBNP при переводе на рекомендованные к применению при ХСН бета-адреноблокаторы небиволол и бисопролол

Показатель	Небиволол		Бисопролол		Р межгруппового различия
CICP/CITP	299 [173; 468]	253 [176; 365]***	244 [189; 394]	257 [176; 400]	< 0,05

Примечание: данные представлены как среднее значение по группе ± стандартное отклонение за исключением уровней NT-proBNP, CICP и CITP, где данные представлены как медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль].
* p < 0,1; ** p < 0,05; *** p < 0,01; **** p < 0,001 по сравнению со значением показателя на начальном визите.

являлись стабильное клиническое состояние, нормальной уровень артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), отсутствие побочных эффектов. При развитии гипотонии (систолическое АД менее 80 мм рт. ст) и выраженной брадикардии (ЧСС менее 50 ударов в минуту) доза бета-адреноблокатора уменьшалась до предыдущей. Коррекция доз других препаратов, в т. ч. мочегонных, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов альдостерона, сердечных гликозидов, допускалась только в случае прогрессирования ХСН или тенденции к артериальной гипертензии.

Средняя доза препаратов составила: 6,48 ± 3,34 мг для небиволола и 6,78 ± 3,34 мг для бисопролола. Уровень целевой дозы был достигнут у 48% больных.

Результаты

Как следует из табл. 1, контингент больных, включенных в исследования, соответствовал типичному контингенту больных амбулаторной практики: средний возраст пациентов составил 67 лет, среди больных несколько преобладали мужчины, доминировала ишемическая этиология сердечной недостаточности, у около 20% больных имела место мерцательная аритмия. Большинство пациентов находились во II ФК ХСН (по NYHA). При этом по данным Эхо-КГ около половины больных имели сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудоч-

ка. Обращает на себя внимание исходно невысокая средняя ЧСС. Однако это объясняется, прежде всего, довольно длительной предшествующей терапией бета-адреноблокаторами, пусть даже без доказанной эффективности.

Влияние перевода больных ХСН с терапии нереконмендованными к применению бета-адреноблокаторов на небивололи бисопролол на клинико-функциональный статус, качество жизни, ФВ левого желудочка и уровень NT-proBNP представлено в табл. 2.

За время исследования снижения ФК ХСН (по классификации NYHA) удалось достичь у 22 (35%) больных. Ухудшение ФК было отмечено только у одного пациента. Перевод больных ХСН на небиволол или бисопролол сопровождался достоверным уменьшением среднего ФК ХСН и снижением тяжести клинического состояния, а также увеличением дистанции 6-минутного теста ходьбы. Кроме того, перевод пациентов на исследуемые препараты ассоциировался с улучшением качества жизни. Несмотря на то, что среди всех больных содержание NT-proBNP практически не изменилось, в подгруппе больных с исходно высоким содержанием этого пептида (то есть превышающим медиану — 644 пг/мл) было отмечено достоверное его снижение (p < 0,05 по сравнению с исходным значением).

На фоне проводимой терапии имело место клинически незначимое снижение уровня артериального давления и достоверное урежение ЧСС в среднем на 4 мин⁻¹, что составило 6,4%.

Связь между снижением ЧСС и динамикой основных клинических и инструментально-лабораторных показателей при переводе больных ХСН на небиволол и бисопролол представлена в табл. 3. Учитывая имевшее место дополнительное снижение ЧСС (хотя и незначительное, всего на 4 удара в мин), отмечавшееся при переводе больных на небиволол и бисопролол, нами был проведен корреляционный анализ связи (ассоциации) между дополнительным снижением ЧСС и динамиками функционального класса, дистанции 6-минутного теста ходьбы, уровня NT-proBNP и фракции выброса левого желудочка. Достоверной связи между снижением ЧСС и динамикой основных клинических и лабораторно-инструментальных показателей установлено не было.

Сравнительное влияние небиволола и бисопролола на клинико-функциональный статус, качество жизни, ФВ левого желудочка, уровень NT-proBNP и баланс маркеров синтеза и распада коллагена I типа у больных ХСН представлено в табл. 4.

За время исследования между группами небиволола и бисопролола отсутствовали какие-либо достоверные различия по влиянию на клиническое состояние, качество жизни, функцию левого желудочка, скорость распространения пульсовой волны (СПВ) и уровень NT-proBNP. Единственным исключением явилось достоверно более выраженное снижение уровня маркера синтеза коллагена I типа (CICP) у больных в группе небиволола по сравнению с группой бисопролола: на -12,8% против -1,4% соответственно, p < 0,01 (рис.). Влияние на уровень маркера распада коллагена С-концевого телопептида коллагена I (CITP) не было отмечено ни в одной из групп терапии.

Следует отметить, что с целью более точного описания состояния коллагенового обмена нами были проанализированы не только уровни каждого из маркеров фиброза, но и рассчитаны отношения CICP/CITP для каждой группы больных. Снижение этого соотношения в динамике более точно свидетельствует в пользу уменьшения интенсивности фиброобразования и наоборот. При этом только на фоне терапии небивололом имело место достоверное снижение данного отношения в сторону его уменьшения.

Обсуждение полученных результатов

На сегодняшний день эффективность основных классов лекарственных

ных препаратов, рекомендованных для лечения ХСН, не вызывает сомнения, а показания к их применению четко определены. Однако результаты лечения все еще остаются неудовлетворительными. В этом аспекте данное исследование представляется очень актуальным, являясь, по сути, моделью тактики ведения больных ХСН в повседневной практике. Действительно, на сегодняшний день бета-адреноблокаторы относятся к основным средствам лечения ХСН. Однако, как нами было указано ранее, в реальных клинических условиях больные если и получают терапию бета-адреноблокаторами, то предпочтение отдается, как правило, препаратам, эффективность которых в настоящее время не доказана (метопролола тартрат, атенолол) [5]. Таким образом, перед врачом встает очень важный с практической точки зрения вопрос: насколько положительное действие бета-адреноблокаторов, доказанное в крупных исследованиях, можно экстраполировать на весь класс этих препаратов? Если да, то больного с ХСН по идее можно лечить любым бета-адреноблокатором, рассчитывая при этом на «класс-эффект» равно эффективных препаратов. Если же способность бета-адреноблокаторов улучшать прогноз зависит прежде всего от фармакокинетических и фармакодинамических особенностей отдельных представителей этого класса препаратов, то в таком случае необходимо переводить всех больных с сердечной недостаточностью на прием препаратов с доказанной эффективностью. К сожалению, на сегодняшний день мы располагаем данными лишь единичных исследований по непосредственному сопоставлению различных бета-адреноблокаторов у больных с ХСН, в том числе сравнению рекомендованных и нерекондованных к применению бета-адреноблокаторов. Так, в небольшом исследовании S. Nodari и соавт. показали, что прием небиволола у больных с артериальной гипертензией и диастолической сердечной недостаточностью сопровождался более выраженным улучшением доплеровских показателей трансмитрального диастолического кровотока и увеличением потребления кислорода на пике нагрузки по сравнению с атенололом [6]. В 2003 г. были опубликованы данные исследования COMET — крупнейшего на сегодняшний день проспективного испытания по сравнению различ-

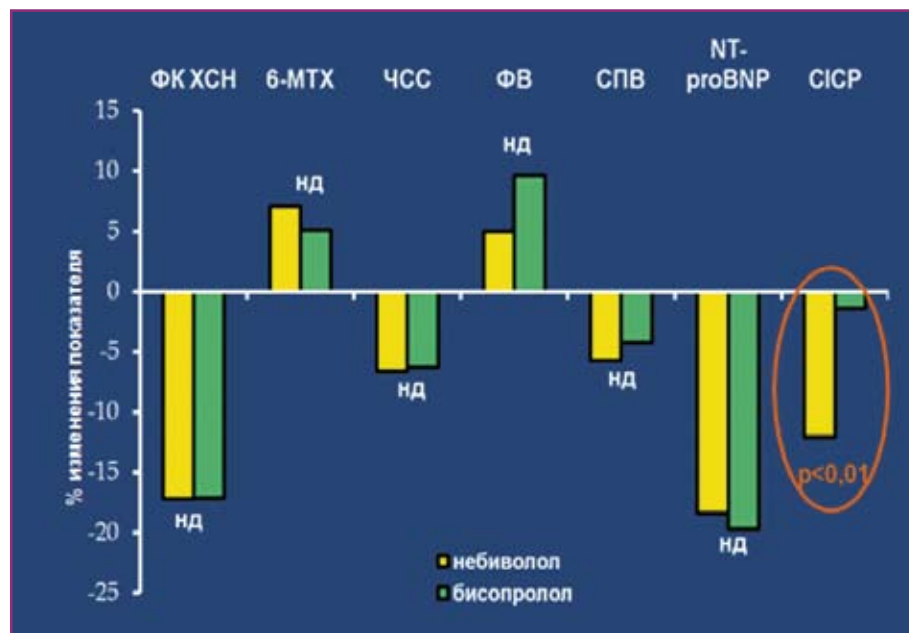


Рис. Сравнительная эффективность небиволола и бисопролола у больных ХСН. Данные представлены как средний процент ($\Delta\%$) изменения показателя по группе, нд — недостоверно (отсутствие достоверных различий между группами)

ных бета-адреноблокаторов у больных с сердечной недостаточностью. В этом многоцентровом исследовании применение карведилола — альфа-1-, бета-1-, бета-2-блокатора — у больных с хронической сердечной недостаточностью II–III ФК сопровождался достоверным снижением риска смерти на 17% по сравнению с метопролола тартратом (метопрололом короткого действия) [7]. А. Go и соавт. в рамках ретроспективного анализа оценили риск смерти у 8 тысяч больных, которым после госпитализации по поводу обострения сердечной недостаточности были назначены те или иные бета-адреноблокаторы [8]. Риск смерти оказался ниже у больных, принимавших атенолол или карведилол по сравнению с больными, находившимися на терапии метопролола тартратом или вообще не принимавшими бета-адреноблокаторы. В другом ретроспективном исследовании с участием 12 тысяч больных с сердечной недостаточностью J. Kramer и соавт. не выявили достоверных различий между рекомендованными и нерекондованными к применению бета-адреноблокаторов по влиянию на однолетнюю выживаемость [9].

В рамках настоящей работы нами впервые была проведена попытка комплексной оценки целесообразности перевода больных ХСН на рекомендованные при этом заболевании бета-адреноблокаторы небиволол или бисо-

пролол. Результаты настоящего исследования позволили продемонстрировать, что такая тактика ведения больных в амбулаторных условиях полностью оправдана и позволяет улучшить не только качество жизни больных ХСН, но и их функциональное состояние (снижение ФК ХСН, увеличение дистанции, преодолеваемой пациентами во время 6-минутного теста ходьбы). Кроме того, перевод больных на небиволол или бисопролол позволяет добиться роста сократимости миокарда и снижения уровня NT-proBNP у больных с исходно высоким его содержанием. Последний не только является независимым предиктором прогноза у больных ХСН, но высоко коррелирует с тяжестью этого заболевания, отражая степень дисфункции левого желудочка [10–12]. При этом показано, что чем тяжелее дисфункция левого желудочка, тем большего эффекта можно ожидать от терапии бета-адреноблокаторами [13]. Отсутствие же достоверной динамики в подгруппе больных с исходно более низким уровнем NT-proBNP, вероятнее всего, обусловлено тем, что на фоне хорошей базисной терапии ХСН у больных со стабильным нетяжелым течением заболевания вклад оптимизации терапии бета-адреноблокаторами будет незначительным.

Принято считать, что снижение ЧСС является главным фактором улучшения клинического состояния боль-

ных ХСН, а степень снижения ЧСС высоко коррелирует с прогнозом у этих больных [14]. Это, с одной стороны, не позволяет исключить, что достигнутые в ходе исследования положительные эффекты небиволола и бисопролола связаны именно с пусть незначительным, однако достоверным снижением ЧСС в среднем на 4 уд./мин⁻¹. Тем не менее, исходная средняя частота сердечных сокращений в большинстве проведенных ранее клинических исследованиях, демонстрирующих преимущества хронотропного влияния бета-адреноблокаторов при ХСН, превышала 80 мин⁻¹, в то время как в настоящем исследовании она не достигла 70 мин⁻¹. Кроме того, результаты такого крупного исследования, как BEAUTIFUL, также продемонстрировали, что данная закономерность в большей степени справедлива в отношении больных, исходное ЧСС которых превышает 70 мин⁻¹ [15]. При этом в настоящее время остается спорной целесообразность дотитрования дозы бета-адреноблокаторов, если до этого уже было достигнуто значимое снижение ЧСС. Тот факт, что в нашем случае исходное значение ЧСС было относительно низким (среднее значение составило 68 мин⁻¹), свидетельствует о том, что проводимая ранее терапия нереконмендованными к применению бета-адреноблокаторами уже привела к значительному снижению уровня ЧСС. Тем не менее, нами был проведен корреляционный анализ связи между снижением ЧСС и основными клинико-лабораторными показателями (снижение среднего ФК ХСН, увеличение дистанции 6-минутного теста ходьбы, увеличение ФВ левого желудочка и снижение уровня NT-proBNP) у больных ХСН при переводе на небиволол или бисопролол. Отсутствие достоверности в данном случае указывает, прежде всего, на то, что исследуемые препараты оказывали собственное влияние на течение сердечной недостаточности, не связанное с их хронотропными эффектами.

Другим крайне важным с практической точки зрения вопросом, поставленным нами в рамках проводимого исследования, была сравнительная эффективность в отношении ХСН двух представителей II и III поколений бета-адреноблокаторов бисопролола и небиволола. Бисопролол представляет собой «чистый» высокоселективный блокатор бета-1-адренорецепторов, в то время как небиволол сочета-

ет в себе не только наиболее селективные среди всех представителей этого класса бета₁-блокирующие, но и NO-моделирующие свойства. Именно с наличием у небиволола способности активировать NO-синтазу и, таким образом, приводить к повышению синтеза оксида азота эндотелиальными клетками как сосудов, так и эндокарда, связывают в настоящее время его выраженное положительное влияние на функцию эндотелия и снижение интенсивности оксидативного стресса [16, 17]. А наибольшая селективность в отношении бета-1-рецепторов позволяет наиболее эффективно использовать этот препарат у больных с высоким риском развития побочных эффектов бета-адренергической блокады, таких как развитие бронхоспазма, метаболического синдрома, дислипидемии и т. д. [18]. Эффективность применения обоих препаратов у больных ХСН основывается на результатах двух крупных мультицентровых плацебо-контролируемых рандомизированных исследований CIBIS II и SENIORS. В исследовании CIBIS II с бисопрололом было включено 2647 пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК по NYHA и ФВ левого желудочка, не превышающей 35% [19]. Пациенты были рандомизированы в группу терапии бисопрололом или плацебо. Первичной конечной точкой явилась общая смертность, вторичные конечные точки включали в себя госпитализацию по любому поводу, смертность по сердечно-сосудистым причинам и комбинацию сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. Исследование было приостановлено досрочно в связи с достижением достоверных положительных результатов в группе бисопролола. При среднем периоде наблюдения 1,3 года было показано, что присоединение к терапии бисопролола достоверно снижало общую смертность на 34% (11,8% в группе бисопролола против 17,3% в группе плацебо), а внезапную на 44% (3,6 против 6,3%). Кроме этого, уменьшалось на 20% количество госпитализаций и на 29% смертей по сердечно-сосудистой причине.

В другое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование SENIORS с небивололом была включена особая группа пациентов — 2111 больных ХСН старше 70 лет при средней длительности наблюдения в 21 месяц [20]. Несмотря на то, что терапия исследуемым препаратом

не продемонстрировала достоверного снижения смертности, она была сопряжена с достоверным снижением комбинированного показателя госпитализаций и смертей на 14%. Кроме того, имело место весьма значительное снижение риска внезапной смерти на 33%, а также достоверно на 16% уменьшились риск смерти и число госпитализаций из-за сердечно-сосудистых осложнений. Исследование критиковали в связи с отсутствием достоверного снижения смертности. Однако необходимо принять во внимание, что помимо «возрастной» группы пациентов в исследование включались больные с фракцией выброса левого желудочка > 35%, доля которых составила 36%, и в большинстве случаев больные были не очень тяжелыми: 57% имели ХСН II ФК по NYHA. Проведенный впоследствии дополнительный ретроспективный анализ в подгруппе больных в возрасте 70–75 лет и при исходной ФВ левого желудочка менее 35% показал снижение риска смертности на 38%, что является сопоставимым с другими бета-адреноблокаторами с доказанной эффективностью. Полученные результаты позволили экспертам Европейского и Российского обществ кардиологов включить небиволол в стандарты лечения ХСН, в том числе и у особой группы больных пожилого возраста.

Нами в рамках представленного исследования впервые была проведена попытка прямого клинического сравнения небиволола и бисопролола. И было показано, что оба препарата имеют сопоставимую эффективность в отношении улучшения клинического состояния, качества жизни, повышения толерантности к нагрузкам, функционального состояния миокарда левого желудочка и динамики уровня NT-proBNP у больных ХСН за исключением влияния на маркеры баланса коллагена I типа. Действительно, только небиволол, но не бисопролол, продемонстрировал способность ингибировать процессы синтеза миокардиального коллагена, что отразилось в достоверном снижении уровня маркера синтеза коллагена I C1CP, а также соотношения маркеров синтеза/распада коллагена — C1CP/C1TP.

Результаты настоящего исследования не показали значимого влияния терапии «чистого» бета-адреноблокатора бисопролола на содержание маркеров обмена коллагена I типа. Тем не менее, дизайн исследования не позволил

Небиволол 5 мг № 14, 28

Небилет®



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

-  **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ***
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД 2 типа****
-  **Риск развития новых случаев СД сравним с плацебо***



* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2009 // J. Hypertens. 2009; 27: 000-000.

** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841–849.

полностью определить роль бета-адренергической блокады в регуляции синтеза коллагена, так как препараты назначались не на «чистом» от бета-адреноблокаторов фоне, а *вместо* длительно (более 6 месяцев) принимаемых различных препаратов этого класса в рамках стандартной терапии ХСН. С другой стороны, полученное нами в ходе исследования значимое снижение уровня маркера синтеза коллагена С1СР на фоне терапии небивололом, а также динамика соотношения С1СР к С1ТР четко указывают на, как минимум, преимущество этого препарата, определяемое, по всей видимости, прежде всего его способностью увеличивать высвобождение NO, который, как было экспериментально показано, является достаточно мощным ингибитором синтеза коллагена [21–23]. Этот факт нашел подтверждение и *in vivo*, демонстрируя, что небиволол, в отличие от метопролола, способен улучшать не только эндотелий-зависимую вазодилатацию, дисфункцию левого желудочка и выживание мышей в постинфарктном периоде, но и оказывает более выраженный эффект на гипертрофию кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз по данным гистоморфометрического анализа [24]. В этой связи небиволол представляется уникальным препаратом по отношению к влиянию на синтез коллагена, так как сочетает в себе бета-блокирующие и NO-модулирующие свойства. Этот факт, вероятно, будет иметь особое значение, прежде всего у больных ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка, сопровождающейся гипертрофией миокарда и выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка. Таким образом, выявленное в настоящее время различие между небивололом и бисопрололом способности подавлять синтез коллагена может стать основой для усовершенствования рекомендаций по лечению больных ХСН с учетом состояния процессов обмена коллагена в миокарде и антифибротических свойств бета-адреноблокаторов, используемых в лечении таких больных.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали целесообразность незамедлительного перевода больных ХСН в условиях амбулаторной практики с терапии нереконмендованными к применению бета-адреноблокаторами на небиволол или бисопролол. При

этом, несмотря на продемонстрированную сопоставимую эффективность обоих препаратов в отношении клинико-функционального, гемодинамического и нейрогуморального статуса больных ХСН, учитывая выявленный антифибротический эффект, назначение небиволола является более предпочтительным у пациентов ХСН в условиях повышенного фиброобразования в миокарде. ■

Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2010; 11 (57); 3–62.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2012; 33; 1787–1847.
3. De Groot P., Isnard R., Assayag P., Clerson P., Ducardonnet A., Galinier M., Jondeau G., Leurs I., Thebaut J., Komajda M. Is the gap between guidelines and clinical practice in heart failure treatment being filled? Insights from the IMPACT RECO survey // Euro J Heart Fail. 2007; 9 (12); 1205–1211.
4. Shah S. M., Carey I. M., DeWilde S. et al. Trends and inequities in beta-blocker prescribing for heart failure // Brit J Gen Pract. 2008; 58; 862–869.
5. Смирнова Е. А., Якушин С. С. Анализ пульс урежающей терапии хронической сердечной недостаточности. Сборник тезисов «Сердечная 2012 недостаточность», 2012; 52 с.
6. Nodari S., Metra M., Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol // Eur J Heart Fail. 2003; 5; 621–627.
7. Poole-Wilson P., Swedberg K., Cleland J. et al. for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET); randomised controlled trial // Lancet. 2003; 362; 7–13.
8. Go A., Yang J., Gurwitz J. et al. Comparative effectiveness of different beta-adrenergic antagonists on mortality among adults with heart failure in clinical practice // Arch Intern Med. 2008; 168; 2415–2421.
9. Kramer J., Curtis L., Dupree C. et al. Comparative effectiveness of beta-blockers in elderly patients with heart failure // Arch Intern Med. 2008; 168; 2422–2428.
10. Lee S., Stevens T., Sandberg S. et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure // J Card Fail. 2002; 8; 149–154.
11. Koglin J., Pehlivanli S., Shwaiblmair M. et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of

patient with congestive heart failure // J Am Coll Cardiol. 2001; 38; 1934–1941.

12. Betenncourt P. Nt-proBNP and BNP; biomarker for heart failure management // Eur J Heart Fail. 2004; 6; 359–364.
13. Olsson J., Swedberg K., Cleland J. et al. Prognostic importance of plasma NT-pro BNP in chronic heart failure in patients treated with a beta-blocker; Results from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) trial // Eur J Heart Fail. 2007; 9; 795–801.
14. McAlister F. A., Wiebe N., Ezekowitz J. A., Leung A. A., Armstrong P. W. Meta-analysis; beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure // Ann Intern Med. 2009; 150 (11); 784–794.
15. Fox K., Ford I., Steg G. et al. On behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL); a subgroup analysis of a randomized controlled trial // Lancet. 2008; 372; 817–821.
16. Бубнова М. Г. Плейотропные эффекты суперселективного b1-блокатора небиволола при лечении артериальной гипертензии и ее осложнений // Cons. Med. Репринт. 2004; с. 3–10.
17. Jgnarro L. J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation beta-blocker // Blood Press Suppl. 2004; 1; 2–16.
18. Марева В. Ю., Арболишвили Г. Н. Проблемы и перспективы бета-адреноблокаторов в XXI веке; возможные позиции небиволола // Сердце. 2007; 6 (5); 240–249.
19. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II); a randomised trial // Lancet. 1999; 353; 9–13.
20. Flather M., Shibata M. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur Heart J. 2005; 26; 215–225.
21. Kolpakov V., Gordon D., Kulik T. Nitric oxide-generating compounds inhibit total protein and collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells // Circ Res. 1995; 76; 305–309.
22. Rizvi M., Myers P. Nitric oxide modulates basal and endothelin-induced coronary artery vascular smooth muscle cell proliferation and collagen levels // J Cell Mol Cardiol. 1997; 29; 1779–1789.
23. Westermann D., Riad A., Richter U. et al. Enhancement of the endothelial NO synthase attenuates experimental diastolic heart failure // Basic Research in Cardiology. 2009; 104 (5); 499–509.
24. Sorrentino S. A., Doerries C., Mohmand W. et al. Abstract 1869; Effect of Nebivolol vs. Metoprolol on Endothelial Function, Endothelial Progenitor Cell Mobilization and Left Ventricular Remodeling and Dysfunction Early After Myocardial Infarction Circulation. 2006; 114; II.

Патофизиологическая терапия женщин менопаузального возраста с метаболическим синдромом

Е. В. Доскина, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: женщина, менопауза, гипозестрогения, метаболический синдром, сахарный диабет, показатели углеводного обмена, липидный спектр, нормализация, таурин.

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни людей. По данным эпидемиологических исследований, средний возраст наступления менопаузы составляет $49 \pm 0,5$ лет, таким образом, примерно 1/3 своей жизни женщина проводит в состоянии гипозестрогении. Климактерический период — это физиологический переходный этап в жизни женщины [1]. В это время на фоне возрастных изменений у ряда пациенток доминируют клинические проявления эстрогенного дефицита, обусловленного возрастным снижением, а далее и прекращением активной гормональной функции — «выключением» яичников. Проявления патологического климактерия у женщин, а также заболевания, обусловленные состоянием гипозестрогении, носят полиморфный характер и занимают пограничное положение между различными областями практической медицины. Наиболее значимыми и оказывающими влияние на качество жизни женщины осложнениями и проявлениями гипозестрогенного состояния являются:

- климактерический синдром;
- урогенитальные изменения;
- дистрофические процессы кожи и ее придатков;
- атеросклероз и его осложнения;
- обменно-метаболические нарушения;
- остеопороз;
- болезнь Альцгеймера и др.

Время манифестации и степень выраженности вышеизложенных симптомов и патологических состояний вариабельны и подвержены значительным индивидуальным колебаниям [2]. Из проявлений климактерического синдрома наиболее яркими его являются приливы жара. По данным различных авторов [3–5], частота данных проявлений составляет от 50% до 85%. Наличие в анамнезе женщины диагноза сахарный диабет (СД) является отягощающим фактором. Важно отметить, что основной прирост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД 2-го типа) происходит за счет увеличения количества больных в старших возрастных группах населения (65–80 лет) — периоды постменопаузы и сениума. Это происходит пропорционально увеличению массы тела и снижению физической активности. Аппетит и пищевое поведение у женщин в некоторой степени регулируются половыми гормонами. В клинических исследованиях доказано, что у женщин с регулярным менструальным циклом аппетит зависит от уровня эстрадиола



в крови [6]. Однако убедительных данных о гиперфагии у женщин, находящихся в различных периодах климактерия, в доступной литературе не обнаружено.

Доказано, что именно гипергликемия при декомпенсированном СД приводит к гликозилированию белков, оксидативному стрессу, увеличению концентрации сорбитола внутри клеток, повреждению клеточных мембран, постепенному развитию типичных для СД осложнений: повреждению нервов (полинейропатии), поражению сосудов (микро- и макроангиопатии), нарушению функции различных органов и систем организма [7]. Таким образом, на фоне вегетативно-эмоциональных проявлений при декомпенсированном СД отмечается, с одной стороны, прогрессирование макро- и микрососудистых проявлений, с другой, на фоне гипозестрогенного состояния прогрессируют артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и т. д.

Важно отметить, что декомпенсированный СД не позволяет начать адекватную патогенетическую терапию эстрогенсодержащими препаратами [8]. Наше внимание было обращено на естественный внутриклеточный метаболит, который присутствует в организме всех животных и человека, — таурин. Таурин находится в организме животных в разных состояниях. В соединении с холевыми кислотами он влияет на желчевыделение, участвует в обмене холестерина, во всасывании жирорастворимых соединений и витаминов. Остальной таурин представлен в свободном, несвязанном виде. Этот таурин участвует во внутриклеточной регуляции осмотического давления, влияет на фос-

Таблица

Характеристика пациенток		
Показатель	Группа 1	Группа 2
Количество пациентов	23	22
Возраст, лет	46,5 ± 2,1	47,2 ± 1,9
Стаж СД, лет	4,5 ± 1,1	4,9 ± 1,5
Сахароснижающая терапия	Глибенкламид (Манинил) 1,75–5 мг/сут или метформин (Багомет) 500–850 мг/сут	
Доля больных АГ в группе, %	100	100
Стаж АГ, лет	5,8 ± 2,5	6,1 ± 2,8
Гипотензивная терапия	Препараты группы ингибиторов АПФ	
Сопутствующие заболевания:		
Гастрит	95,7	90,9
Язвенная болезнь	43,5	31,8
Хронический холецистит	34,8	31,8
Хронический панкреатит	21,7	18,2
Жировой гепатоз неалкогольного генеза	34,8	31,8
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	43,5	40,9
Миома матки	21,7	27,3

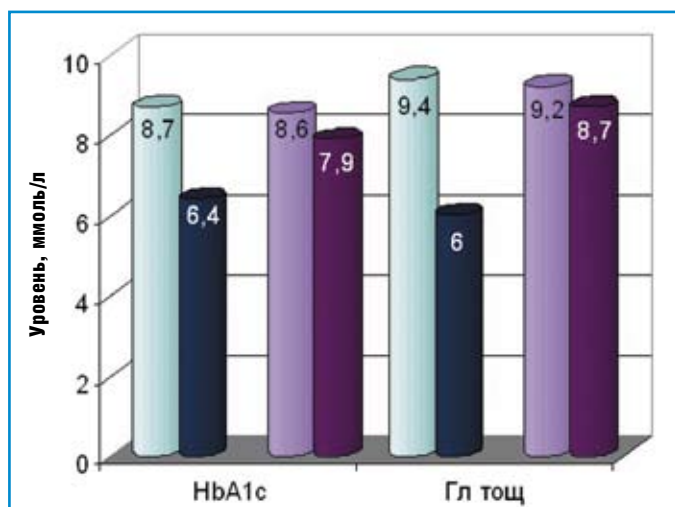


Рис. 2. Динамика показателей углеводного обмена (гликированный гемоглобин и гликемия) натощак на фоне терапии

фолипидный состав мембраны и регулирует внутриклеточную концентрацию ионов кальция (рис. 1). Но, оказывается, что не весь таурин, не соединенный с холевыми кислотами, пребывает несвязанным. Некоторое его количество может соединяться с хлором (по происхождению от гипохлорной кислоты, выделяемой нейтрофилами). Таким образом, образуется хлортаурин — значительно менее агрессивный окислитель, чем гипохлорная кислота. При этом значительно снижается окислительная модификация липидов. Основная функция таурина в соединении с хлором — борьба с инфекцией. Кроме того, хлортаурин уменьшает воспалительный ответ цитокинов через ингибирование I-карра-би-киназы.

Оказалось, что дополнительный прием таурина проявляет свои положительные эффекты на организм только при его недостатке. Таурин является необходимой и незаменимой аминокислотой при СД — при этой болезни концентрация таурина в клетках снижается в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми. На сегодняшний момент уже достаточно хорошо доказана эффективность дополнительного приема таурина при этом состоянии. Мы предположили, что таурин способен нормализовать множественные сложные нарушения метаболизма у женщин менопаузального

возраста, у которых часто наблюдается не только нарушение углеводного обмена, но и ожирение, АГ, дислипидемия и проявления патологического климактерия.

Целью настоящей работы являлось определить и оценить роль и место современной «метаболической» терапии в комплексном лечении женщин, находящихся в перименопаузальном периоде, больных СД и имеющих проявления метаболического синдрома (ожирение или избыточная масса тела, дислипидемия, АГ и др.).

Материалы и методы исследования

В исследование рандомизировано 45 пациенток (возраст от 43 до 61 года, $46,7 \pm 2,1$), находящихся в периоде менопаузы, с основными проявлениями метаболического синдрома — ожирением или избыточной массой тела, с СД 2-го типа (стаж СД от 3 месяцев до 6 лет), дислипидемией, АГ (стаж от 0,6 до 18 лет). Оценка углеводного обмена проводилась по уровням гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы натощак (Гн, Гл тощ.), постпрандиальной гликемии (ПГ), инсулина натощак, инсулино-резистентность вычислялась по индексу HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment — Insulin Resistance). Для оценки липидного спектра определялись уровни общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности. В комплекс обследований включались динамическое определение уровня артериального давления (АД), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), оценка массы тела по индексу массы тела (ИМТ) (рассчитывался по формуле Кетле) и окружность талии (ОТ). Качество жизни больных оценивалось по шкале SF-36. Все пациенты прошли обучение в специализированной школе для больных СД. Длительность наблюдения составила 3 месяца.

Результаты и их обсуждение

Методом случайных чисел пациенты были разделены на две группы, идентичные по основным лабораторно-метаболическим параметрам, сахароснижающей (глибенкламид (Манинил) 1,75–5 мг/сут или метформин (Багомет) 500–850 мг/сут) и гипотензивной терапии (препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — каптоприл 12,5–25 мг/сут) (табл.)

Таким образом, у пациенток 1-й и 2-й групп в анамнезе имели место патологии, являющиеся противопоказаниями для



Рис. 3. Изменение показателей при лечении СД 2-го типа

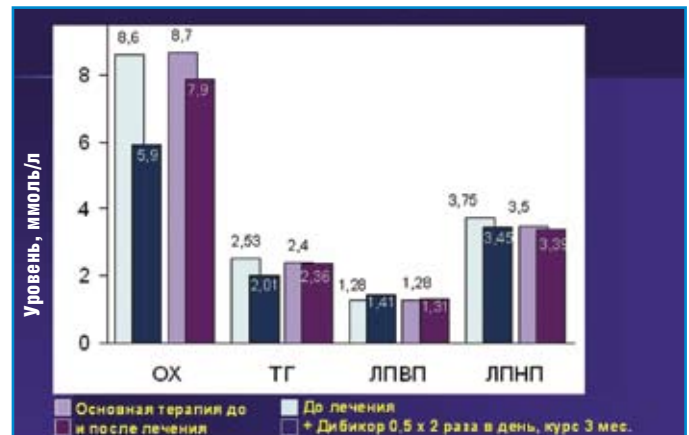


Рис. 4. Влияние терапии на липидный обмен у больных

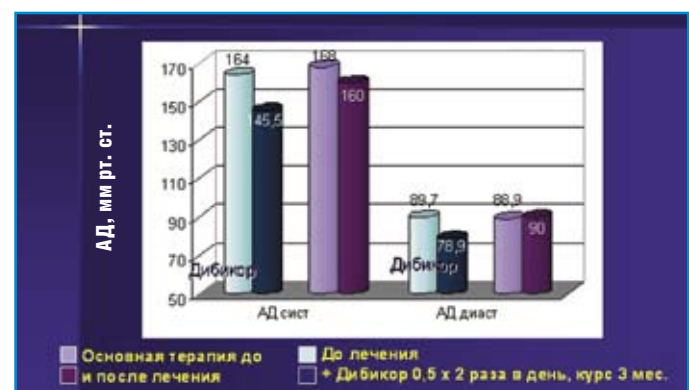


Рис. 5. Динамика артериального давления

назначения патогенетической эстроген-заместительной терапии. В анамнезе ни одна из пациенток не получала препараты группы заместительной гормональной терапии, а также не проводилась коррекция и лечение патологических проявлений климактерического синдрома препаратами других групп (гомеопатические, седативные или др.).

Пациенткам 1-й группы к терапии пероральными сахароснижающими препаратами добавлена метаболическая терапия препаратом Дибикор (таурин) в дозе 500 мг 2 раза в сутки, во 2-й группе пациенткам проводилась стандартная сахароснижающая терапия. На протяжении всего периода наблюдений коррекции сахароснижающей и гипотензивной терапии (в сторону увеличения дозы препаратов) не производилось.

При скрининге у пациентов 1-й группы средний уровень HbA_{1c} составил — $8,7 \pm 1,24\%$, через 3 месяца отмечено снижение до $6,4 \pm 1,01\%$ ($p = 0,05$), во 2-й группе отмечена тенденция к уменьшению с $8,6 \pm 1,1\%$ до $7,9 \pm 1,19\%$ (рис. 2). Тенденция к снижению гликемии натощак отмечена уже в течение первого месяца наблюдения в двух группах, однако к 3-му месяцу в 1-й группе Гн уменьшилась с $9,4 \pm 2,18$ ммоль/л (при скрининге) до $6,0 \pm 0,78$ ммоль/л ($p = 0,05$), а во 2-й группе — с $9,2 \pm 1,81$ ммоль/л до $8,7 \pm 1,78$ ммоль/л. При скрининге постпрандиальная гликемия составляла — от 6,9 до 14, 7 ммоль/л, при этом у пациенток, получавших Дибикор, отмечено снижение ПГ на 31,1%, а у больных, находившихся на стандартном сахароснижающем лечении, — на 15,9%. Уже через 4 недели терапии в 1-й группе отмечено снижение среднесуточной амплитуды гликемических колебаний (по данным самоконтроля). Также при анализе данных самоконтроля не выявлено эпизодов гипогликемии и гипергликемии выше 12–15 ммоль/л. В то же время в 1-й группе в анамнезе отмечалась гипергликемия с наибольшими значениями постпрандиально до 14–17 ммоль/л, во 2-й — до 13–16 ммоль/л.

Отмечено снижение индекса HOMA-IR на 21% в 1-й группе, а во 2-й группе на 16% (рис. 3).

Важно отметить, что по данным таких крупномасштабных исследований, как DCCT и UKPDS, снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% способствует уменьшению смертности от различных осложнений СД на 21%, уменьшению риска развития острого коронарного синдрома на 14%, уменьшению прогрессирования микроангиопатий на 37% и т. д.

В то же время поддержание адекватного уровня углеводного контроля снижает риск развития ретинопатии на 76%, риск про-

грессирования ретинопатии на 54%, риск развития микроальбуминурии на 39%, риск развития нейропатии на 60%.

Необходимо заметить, что положительная динамика показателей углеводного обмена отмечена без коррекции исходных доз сахароснижающих препаратов. За весь период наблюдения не отмечено гипогликемических состояний ни в 1-й, ни во 2-й группе.

Принимая во внимание высокий риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, находящихся в различных периодах климактерия, проводилась оценка липидограммы. Общий холестерин в 1-й группе снизился с 8,6 ммоль/л до 5,9 ммоль/л ($p < 0,001$), во 2-й группе — с 8,7 ммоль/л до 7,9 ммоль/л. Уровень ТГ снизился в группе пациентов, получавших препарат Дибикор, с 2,53 ммоль/л до 2,01 ммоль/л ($p > 0,5$), во 2-й группе — с 2,4 ммоль/л до 2,36 ммоль/л. Уровень холестерина ЛПВП в 1-й группе увеличился с 1,28 ммоль/л до 1,41 ммоль/л ($p < 0,005$), а во 2-й группе — с 1,28 ммоль/л до 1,31 ммоль/л. Уровень холестерина ЛПНП в 1-й группе уменьшился с 3,75 ммоль/л до 3,45 ммоль/л, а во 2-й группе — с 3,5 ммоль/л до 3,39 ммоль/л (рис. 4).

Ни одна из пациенток не получала специфической гиполипидемической терапии ни в анамнезе, ни в процессе наблюдения и лечения.

На этапе скрининга выявлено, что у всех пациенток имеется АГ, поэтому была проведена оценка изменения показателей АД (рис. 5). Систолическое АД снизилось в 1-й группе с 164 до 145,5 мм рт. ст. ($p < 0,001$), во 2-й группе —



с 168 до 160 мм рт. ст. Диастолическое АД снизилось в 1-й группе с 89,7 до 78,9 мм рт. ст., в то время у пациенток 2-й группы отмечена тенденция к повышению с 88,9 до 90 мм рт. ст. Коррекцию гипотензивной терапии в сторону повышения в течение 3 месяцев наблюдения не проводили в 1-й группе. Однако у 21,7% пациенток из 1-й группы в связи с достижением целевых значений АД снижена доза гипотензивного препарата Каптоприл с 25 мг/сут до 12,5 мг/сут. Пациенткам 2-й группы в связи с неудовлетворительным контролем уровня АД к базовой терапии добавлен индапамид (ретардированная форма) в дозе 2,5 мг — 1 раз утром.

При ЭКГ-исследовании в группах 1 и 2 не отмечено статистически достоверных изменений. При ЭхоКГ в 1-й группе выявлено незначительное увеличение фракции выброса на 2,6% и уменьшение гипертрофированной массы миокарда левого желудочка на 3,2%, во 2-й группе значимой динамики выявлено не было.

Также в 1-й группе была обнаружена тенденция к снижению ИМТ с $29,7 \pm 3,6$ до $28,9 \pm 3,1$, а во 2-й группе ИМТ изменился с $28,9 \pm 3,56$ до $28,6 \pm 3,5$. Объем талии в 1-й группе уменьшился на 14%, во 2-й группе — на 8,6%.

Пациентки, находившиеся в 1-й группе, отметили, что соблюдение диетологических рекомендаций им было выполнять легче, чем до лечения. Основными причинами несоблюдения рекомендаций по правильному питанию, по мнению пациенток (опрос проведен среди всех 45 пациенток), были следующие:

- «стрессорное заедание» — 88,9%;
- проблемы в рабочем графике (нет фиксированного времени для приема пищи или интенсивный рабочий график) — 55,6%;
- «срывы» в праздники — 75,6%;
- «еда за компанию» — 37,8%;
- ночной голод — 33,3%;
- отсутствие чувства сытости после еды — 80%;
- другие — 53,3%.

Пациентки, получавшие метаболическую терапию препаратом Дибикор, отметили, что чувство насыщения наступает даже при уменьшении привычной порции на 1/3, а также был менее выражен ночной голод. Оценив положительную динамику в снижении массы тела, пациенткам стало легче избегать «еды за компанию» и «праздничных срывов». При анализе пищевых дневников отмечено снижение порций на 1/3, а также введение 2–3 перекусов.

При оценке качества жизни по шкале SF-36 — «восприятие общего состояния здоровья» улучшилось у 74,6% в 1-й группе

и у 56,9% 2-й группы; «физическое функционирование» на 67,4% в 1-й группе и на 57% во 2-й группе; «психическое здоровье» на 87,2% в 1-й группе и на 56,1% во 2-й группе (рис. 6).

Исходно у 42,2% пациенток выявлены вегетативные проявления патологического климактерия — приливы, чувство жара, у 68,9% — «колебание» настроения, у 42,2% — диссомнические нарушения, у 40% — другие проявления климактерического синдрома. В 1-й группе частота этих проявлений снизилась на 54%, во 2-й группе статистически значимых изменений не отмечено (рис. 6). Дополнительной терапии, направленной на коррекцию патологического климактерического синдрома, не применяли. Это было обусловлено следующими причинами — наличием сопутствующих патологий, являющихся противопоказаниями для применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) эстрогенсодержащими препаратами, отказ самой пациентки от приема ЗГТ и др.

При опросе пациенток о готовности в дальнейшем продолжить метаболическую терапию 95,6% женщин выразили готовность соблюдать рекомендации, принесшие облегчение состояния. Также отмечена более высокая комплаентность при приеме пероральных сахароснижающих препаратов у пациенток 1-й группы. Побочных явлений ни у одной из пациенток 1-й группы не выявлено.

Выводы

- Добавление препарата Дибикор в комплексную терапию больных метаболическим синдромом на фоне менопаузы способствует улучшению показателей углеводного обмена (без увеличения дозы основных препаратов), положительной динамике в показателях липидного спектра крови, стабилизации уровня АД, улучшению качества жизни, в том числе за счет уменьшения проявлений менопаузального или климактерического синдромов.
- Добавление Дибикора в комплексную терапию больных метаболическим синдромом на фоне менопаузы способно снизить дозировки других препаратов благодаря более эффективному достижению целевых значений терапии и в целом повысить безопасность лечения.
- Дибикор при добавлении к стандартной терапии метаболического синдрома позволяет компенсировать сложные нейрогуморальные изменения у женщин менопаузального возраста, поэтому Дибикор можно рассматривать в качестве базисной патофизиологической терапии при этих состояниях. ■

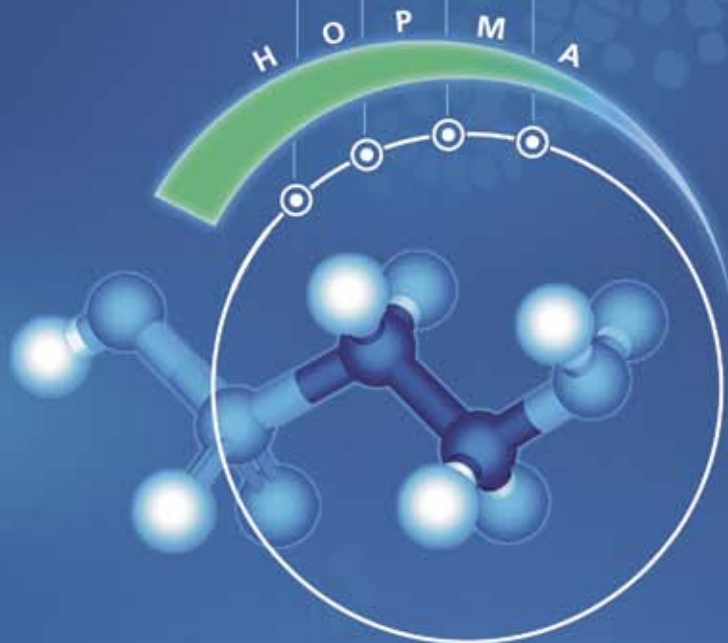
Литература

1. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. М.: ООО «Изд-во «Литера», 2009.
2. Доскина Е.В. Диагностика и лечение кардиальных осложнений у женщин в период климактерия. Автореф. канд. дис. М., 1999, 22 с.
3. Stadberg E., Mattson L.A., Milson I. Factors associated with climacteric symptoms and the use of hormone replacement therapy // Acta Obstet. Gynecology. Scan. 2000, v. 79, p. 286–292.
4. Jokinen K., Rautava P. et al. Experience of climacteric symptoms among 42–46 and 52–56 year-old women // Maturitas. 2003, v. 46, p. 199–205.
5. Freedman R.R. Menopausal hot flashes «Menopause: biology and pathobiology». 2000, p. 215–227.
6. Milewicz A. Dietary habits and menopause // J. Gynecol. Endocrinology. 1998, v. 12, p. 35–40.
7. DCCT Research Group // Diabetes Care. 1996; 19, p. 195–203.
8. Аметов А.С., Доскина Е.В. Принципы коррекции патологий климактерического периода у женщин // Медицинская газета. 2000, № 25 (684), 31.03.2000.

Дибикор®

таурин

- улучшает углеводный и липидный обмены
- улучшает функцию миокарда
- защищает печень
- снижает выраженность факторов риска ССЗ



регулятор
здоровья



рег. №001698/01, ЛП 000264

Форма выпуска - таблетки
250 мг №.60 и 500 мг №.60

В 2011 году таурин включен в Национальные рекомендации ВНОК «Кардиоваскулярная профилактика» в качестве средства, рекомендованного для гиполипидемической терапии при сахарном диабете 2-го типа.

Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии

Л. И. Буторова*, кандидат медицинских наук

Т. А. Плавник**

Н. Г. Кадникова***

С. Р. Рекель****

* **ГИУВ МО РФ; ГБУЗ ГП № 209 ДЗМ, Москва**

** **ГБУЗ ГП № 195 ДЗМ, Москва**

*** **ПК № 230 ДЗМ, Зеленоград**

**** **ФГБУ ПК № 2 УДП РФ, Москва**

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, дисбиоз, антибиотикоассоциированная диарея, пребиотики, масляная кислота.

Инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является ведущей причиной хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Эрадикация *H. pylori* является основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны, что отражено в международных соглашениях (Маастрихтские соглашения 1–3, соответственно 1996, 2000 и 2005 гг.) [1].

Следует иметь в виду, что хеликобактериоз проявляется не только местными эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, но и оказывает системное влияние на организм человека. Инфицирование макроорганизма и длительное персистирование *H. pylori* нарушает микроэкологию пищеварительного тракта и может рассматриваться в качестве фактора, инициирующего и усугубляющего нарушения микробиоценоза толстой кишки [2, 3]. При *H. pylori*-позитивной язвенной болезни дисбиоз кишечника выявляется у 92% пациентов (НИИ питания РАМН), выраженность дисбиотических изменений достоверно связана со степенью обсемененности *H. pylori* [4]. Антихеликобактерная терапия, включающая применение антибиотиков, также приводит к угнетению облигатной микрофлоры и последующей колонизации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта патогенной и условно-патогенной микрофлорой [5].

Дисбиоз толстой кишки может стать причиной развития вторичного иммунодефицита (местного и общего), что в свою очередь вызывает снижение защитных сил организма и является важным фактором в патогенезе *H. pylori*-ассоциированной патологии. При этом важно, что сопутствующие дисбиотические изменения кишечника могут достигать определенного критического уровня и превращаться в самостоятельный фактор агрессии. В этих условиях прогрессивно нарастает выраженность клинических симптомов воспалительных

заболеваний гастродуоденальной области, удлиняются сроки их существования, утяжеляется общее состояние, ухудшаются показатели результатов лечения и качество жизни пациентов, клиническое течение приобретает часто рецидивирующий характер [6, 7].

Иммуногенная функция нормофлоры заключается в стимуляции синтеза иммуноглобулинов, интерферона, цитокинов; в активировании созревания системы фагоцитирующих мононуклеаров; в повышении содержания комплемента и пропердина, активности лизоцима; выработке бактериальных модулинов. В качестве медиаторов действия бактериальных метаболитов выступают гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, короткоцепочные жирные кислоты. Воздействие микробных метаболитов и медиаторов их действия направлено на модуляцию пролиферации, дифференцировки, апоптоза и метаболических реакций эукариотических клеток. Нормофлора способна воздействовать на дифференцировку Т-хелперов и таким образом влиять на соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. S. Roos, C. Johnson (2003 г.) показали, что некоторые штаммы лактобактерий обладают кислотоустойчивостью и антагонизмом к *H. pylori* *in vivo* и *in vitro*. *Lactobacilli* spp., как и *Bifidobacterium* spp., выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка [8–10].

Исследования последних лет показали, что препараты, улучшающие микробиоценоз кишечника, не только повышают эффективность эрадикационной терапии, но и предупреждают развитие и позволяют в значительной степени снизить побочные эффекты антибиотиков, входящих в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, такие как антибиотикоассоциированная диарея, тошнота, неприятный привкус в ротовой полости и т. п. [10–14].

Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микрофлоры, кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как единая экосистема и целостный метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль конечных

метаболитов, среди которых наиболее важную роль играют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). КЦЖК — основной продукт микробной ферментации анаэробными бактериями углеводов, жиров и белков. К ним относятся уксусная (C_2), пропионовая (C_3), изомасляная (C_4), изовалериановая, валериановая (C_5), изокапроновая и капроновая (C_6) кислоты [7, 15, 16].

Неразветвленные КЦЖК — уксусная, пропионовая и масляная — образуются при анаэробном брожении углеводов, тогда как метаболизм белков ведет к образованию разветвленных кислот — изомасляной (из валина) и изовалериановой (из лейцина). В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК. Максимальная концентрация КЦЖК достигается в проксимальных отделах толстой кишки 70–140 ммоль/л — самом мощном биокорректорном участке желудочно-кишечного тракта. В дистальной части содержание КЦЖК снижается до 20–70 ммоль/л [16].

КЦЖК участвуют в регуляции большинства физиологических эффектов облигатной микрофлоры толстой кишки. Так, они являются основным источником питания для колоноцитов, обеспечивая их энергией (на 70%), стимулируют регенерацию эпителия, обладают антибактериальной активностью, обеспечивают баланс микробной экосистемы, препятствуя ее контаминации патогенной микрофлорой, поддерживают детоксицирующую функцию печени за счет участия в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, обладают антиканцерогенным и противовирусным действием, оказывают влияние на экспрессию генов в колоноцитах, являются активным модулятором иммунной системы, регулируют моторную функцию кишечника (табл. 1) [16–18].

КЦЖК выступают в роли триггера и запускают множество физиологических и клинических эффектов на разном удалении от места их синтеза. Такие молекулы принято относить к химическим сигнальным веществам. На слизистой оболочке ЖКТ, в том числе и в гастродуоденальной зоне располагаются рецепторы, которые «распознают язык» химического сигнала КЦЖК. Многообразное действие КЦЖК и клинические проявления этого действия позволяют относить молекулы КЦЖК к классу универсальных сигнальных химических носителей и передатчиков информации в организме человека. Несмотря на то, что все КЦЖК участвуют в обеспечении основных функций иммунитета, в роли особенно активного иммуномодулятора выступает масляная кислота. Масляная кислота обладает рядом иммуномодулирующих эффектов:

1. Контроль структурной и функциональной целостности клеточного состава толстой кишки и всего организма.
2. Модулирует распознавание и уничтожение собственных мутантных, в том числе и опухолевых клеток, а также вторгшихся микроорганизмов и образуемых ими токсических веществ, способных нарушить генетический гомеостаз.
3. Продукция медиаторов межклеточного взаимодействия:
 - снижение секреции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, оксид азота, гамма-интерферон, интерлейкины ИЛ-2, ИЛ-1;
 - стимулирование высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов.
4. Ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов посредством модуляции экспрессии ФМА-1 и МАСЭ-1 и активации макрофагального ядерного фактора NF-каппа-би.
5. Уменьшает гамма-интерферон-индуцируемое высвобождение белка-10 в субэпителиальных миофибробластах кишечника человека.
6. Снижает кишечную продукцию СЛК-зависимого ИЛ-8 и кишечную экспрессию Toll-подобного рецептора 4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и который, при избыточной продукции, приводит к проявлению воспалительных заболеваний кишечника.

Таблица 1

Известные метаболические эффекты КЦЖК, синтезируемых эндосимбионтной микрофлорой

Конечный метаболит	Группа бактерий продуцентов	Основные метаболические эффекты КЦЖК
Уксусная кислота (ацетат)	<i>Bacteroides, bifidobacteria, eubacteria, lactobacilli, clostridia, rumminococci, peptococci, veillonella, peptostreptococci, propionobacteria, fusobacteria, butyrivibrio</i>	Усиление местного иммунитета Субстрат липогенеза Антибактериальное действие
Пропионовая кислота (пропионат)	<i>Bacteroides, propionibacterium, veillonella</i>	Антибактериальное действие Блокировка адгезии патогенов к эпителию Субстрат глюконеогенеза Торможение синтеза холестерина в гепатоцитах
Масляная кислота (бутират)	<i>Clostridia, fusobacteria, butyrivibrio, eubacteria peptostreptococci</i>	Усиление местного иммунитета Энергообеспечение эпителия Поддержание ионного обмена Регуляция дифференцировки и пролиферации эпителия

Основными продуцентами бутирата являются не бифидо- и лактобактерии, а зубактерии, пептококки, фузобактерии и клостридии (поэтому большинство пробиотиков не влияют на синтез масляной кислоты). Эта КЦЖК активно абсорбируется в цитоплазму колоноцита, где в митохондриях из нее образуется АТФ. 70% энергии идет на обеспечение локальных процессов в толстой кишке, а оставшиеся 30% этой энергии расходуются на нужды целого организма. Рецептор-опосредованным путем масляная кислота инициирует активацию и/или ингибирование локальных и системных иммунных реакций [16].

В России с 2011 г. для лечения различных заболеваний ЖКТ применяется препарат Закофальк®. В состав препарата входит масляная кислота и инулин в дозе 250 мг, которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMX. В отличие от ранее известных про- и пребиотиков, которые стимулируют рост нормофлоры толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию КЦЖК, в первую очередь ацетата и пропионата, Закофальк® напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в заданном количестве. Пребиотический комплекс Закофальк® обеспечивает возможность реализации сложного каскада иммунобиологических, метаболических и других свойств, присущих нормально функционирующему микробно-тканевому комплексу кишечника.

Инулин, $(C_6H_{10}O_5)_n$, органическое вещество из группы полисахаридов (фруктанов), полимер D-фруктозы, построенный из остатков D-фруктофуранозы, связанных 2,1-бета связями.

Что касается медицинской классификации инулина, в большинстве публикаций его относят к группе растворимых пищевых волокон (не целлюлозный полисахарид). Кроме того, способность инулина избирательно стимулировать бифидо- и лактобактерии, являющиеся представителями нормальной микрофлоры кишечника, позволяет назвать данное вещество истинным пребиотиком.

При попадании в пищеварительный тракт инулин проходит в неизменном виде в желудок и тонкую кишку. В толстой кишке фруктоолигосахариды являются питательным субстратом исключительно

Таблица 2

Общая частота побочных эффектов и показатели комплаентности лечения

Симптомы	Основная группа (n = 60)		Группа сравнения (n = 55)	
	7-й день	14-й день	7-й день	14-й день
Диарея	0	0	34 (68%)	41 (82%)
Метеоризм	14 (23,3%)	7 (11,7%)	34 (68%)	41 (82%)
Тошнота	1 (1,7%)	3 (5%)	7 (12,7%)	11 (20%)
Головная боль	0	2 (3,3%)	2 (3,6%)	7 (12,7%)
Преждевременно прекратили лечение вследствие нежелательных событий	0		9 (18%)	
Комплаентность (приняли > 90% таблеток)	53 (88,3%)		17 (30,9%)	

Таблица 3

Результаты исследования иммунного статуса

Иммуноглобулины	Нормативное значение	Средний показатель иммуноглобулинов в основной группе		Средний показатель иммуноглобулинов в группе сравнения	
		Исходное значение	Через 4 недели	Исходное значение	Через 4 недели
A	0,7–0,4 г/л	0,65 ± 0,2	3,0 ± 0,5	0,72 ± 0,3	0,98 ± 0,2
G	7,0–16 г/л	6,05 ± 0,35	8,02 ± 0,25	6,6 ± 0,5	7,0 ± 0,4
M	0,4–2,3 г/л	0,65 ± 0,2	1,7 ± 0,2	0,52 ± 0,25	1,65 ± 0,5
E	20–100 кЕ/л	64,25 ± 11	43 ± 11	55 ± 21	58 ± 12

для бифидобактерий и отдельных видов лактобацилл, которые обладают ферментной системой бета-фруктозидаз, позволяющей им расщеплять фруктоолигосахариды до масляной кислоты. Таким образом, инулин выступает не только как селективный пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки, но и как промотор синтеза эндогенной масляной кислоты.

Растительные волокна инулина, будучи нерастворимыми в тонкой кишке, в толстой кишке создают дополнительные площади (помимо поверхности слизистой оболочки), к которым фиксируются сахаролитические бактерии. Благодаря этому в просвете толстой кишки во много раз возрастает число мест для адгезии и формирования микроколоний лакто- и бифидобактерий, что приводит к значительному увеличению количества присутствующих на единицу объема кишки микроорганизмов, и, как следствие этого, резко возрастает метаболическая активность кишечного содержимого с образованием различных важных для организма энергетических и пластических субстанций. *Lactobacilli* spp., как и *Bifidobacterium* spp., выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка.

Масляная кислоты C_3H_7COOH является органической кислотой, вырабатываемой в просвете толстой кишки в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов. Бутират используется организмом в качестве энергетического субстрата для обеспечения процессов пролиферации и дифференцировки колоноцитов, для энергообеспечения ферментативных процессов индигенной флоры. Именно эта кислота контролирует механизмы, инициирующие апоптоз ненужных в функциональном отношении колоноцитов и раковых клеток, модулирует экспрессию генов, регулирующих клеточный цикл, нивелирует действие супероксидных радикалов. Масляная кислота играет основную роль в обеспечении локальных и системных иммунных механизмов: путем активации локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В-лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А местно и системно, модулирования цитокиновых профилей и активации синтеза интерферона. Масляная кислота, являясь универсальным сигнальным химическим носителем передачи информации в организме человека, регулирует адаптивные

реакции не только на уровне микробиоценоза толстой кишки (предупреждает развитие кишечного дисбиоза), но и оказывает общее иммуномодулирующее действие.

Клинически манифестной формой кишечного дисбиоза при проведении эрадикационной терапии является антибиотикоассоциированная диарея. На базе городских поликлиник г. Москвы было проведено открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование по изучению влияния препарата Закофальк® на эффективность и переносимость эрадикационной терапии.

Целью настоящего исследования было изучение влияния пребиотического комплекса Закофальк® на результаты эрадикационной терапии и его эффективности по предупреждению развития антибиотикоассоциированной диареи при проведении антихеликобактерной терапии у пациентов, имеющих прогностические факторы неблагоприятного течения раннего постэрадикационного периода.

Материал и методы исследования

В рамках сравнительного открытого рандомизированного исследования было обследовано 115 человек (мужчин — 52, женщин — 63), средний возраст 42,5 лет (20–65 лет).

Критерии включения: больные язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori*, в стадии обострения с наличием язвенного дефекта в желудке или в двенадцатиперстной кишке; наличие не менее двух факторов риска развития антибиотикоассоциированной диареи (постинфекционный синдром раздраженного кишечника, сахарный диабет 2-го типа, указание в анамнезе на проведение антибактериальной терапии вне связи с основным заболеванием в течение ближайших 6 месяцев, хронические заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, длительный прием гормональных или химиотерапевтических препаратов, синдром короткой тонкой кишки, дивертикулярная болезнь толстой кишки, онкологические заболевания толстой кишки в анамнезе).

Обследование включало: клиническое наблюдение в динамике, проведение эзофагогастродуоденоскопии с взятием гастробиоптатов слизистой оболочки края язвы с последующей их гистобактериоскопией и проведением уреазного теста (до и через 4 недели от окончания эрадикационной терапии). В ходе исследования анализировались результаты исследования состава кишечной микро-

Таблица 4

Показатели микробиологического исследования фекалий в основной группе

Микроорганизмы	Норма	Исходные значения	На 14-й день лечения
Бифидобактерии	10^8 – 10^{10}	$< 10^8$ у 39 чел. (65%)	Норма — 58 чел. (96,7%)
Лактобактерии	10^5 – 10^7	$< 10^5$ у 42 чел. (70%)	Норма — 55 чел. (91,7%)
Кишечные палочки неполноценные	До 10%	$> 10\%$ у 23 чел. (38,3%)	$> 10\%$ — нет
Кишечные палочки гемолизирующие	0	$> 10^4$ — 11 чел. (18,3%)	$> 10^4$ — нет
Условно-патогенные энтеробактерии	До 10^4	$> 10^4$ — 3 чел. (5,0%)	$> 10^4$ — нет
Стрептококки	До 10^4	$> 10^4$ — 11 чел. (18,33%)	$> 10^4$ — нет
Золотистый стафилококк	0	10^2 — 3 чел. (5,0%)	Нет
Клостридии	0– 10^3	$> 10^3$ — 2 чел. (3,3%)	$> 10^3$ — нет
Грибы рода <i>Candida</i>	0– 10^3	$> 10^3$ — 15 чел. (25%)	$> 10^3$ — нет

Таблица 5

Показатели микробиологического исследования фекалий в группе сравнения

Микроорганизмы	Норма	Исходные значения	На 14-й день лечения
Бифидобактерии	10^8 – 10^{10}	$< 10^8$ у 35 чел. (63,6%)	Норма — 18 чел. (32,7%)
Лактобактерии	10^5 – 10^7	$< 10^5$ у 45 чел. (81,8%)	Норма — 10 чел. (18,2%)
Кишечные палочки неполноценные	До 10%	$> 10\%$ у 23 чел. (38,3%)	$> 10\%$ у 27 чел.
Кишечные палочки гемолизирующие	0	$> 10^4$ — 11 чел. (18,3%)	$> 10^4$ у 23 чел. (41,8%)
Условно-патогенные энтеробактерии	До 10^4	$> 10^4$ — 3 чел. (5,0%)	$> 10^4$ у 17 чел. (30,9%)
Стрептококки	До 10^4	$> 10^4$ — 11 чел. (18,33%)	$> 10^4$ у 27 чел. (49,1%)
Золотистый стафилококк	0	10^2 — 3 чел. (5,0%)	10^2 – 10^4 у 5 чел. (9,1%)
Клостридии	0– 10^3	$> 10^3$ — 2 чел. (3,3%)	$> 10^3$ у 9 чел. (16,4%)
Грибы рода <i>Candida</i>	0– 10^3	$> 10^3$ — 15 чел. (25%)	$> 10^3$ у 37 чел. (67,3%)

флоры. Исследование иммунного статуса включало определение в сыворотке крови IgG, IgM, IgA, IgE.

После включения в исследование больные были рандомизированы на две группы. Пациенты основной группы (60 человек) помимо препаратов эрадикационной терапии (Нексиум 20 мг 2 раза + кларитромицин 500 мг 2 раза + амоксициллин 1000 мг × 2 раза 14 дней) получали Закофальк® 3 таблетки в сутки, а больные группы сравнения (55 человек) — ту же терапию, но без применения препарата Закофальк®. До начала терапии нарушений кишечной моторики (поносов либо запоров) ни у кого не было.

Результаты и их обсуждение

Через 7 дней от включения в исследование при повторном опросе и осмотре синдром кишечной диспепсии, индуцированный проведением эрадикационной терапии, был отмечен у 34 (68%) пациентов группы сравнения: вздутие — 25, урчание — 28; жидкий стул до 3 раз в сутки — 25, жидкий стул более 3 раз в день — 9. Девять пациентов этой группы (18%) в течение первой недели лечения отказались от дальнейшего приема антибиотиков. При этом в основной группе, пациенты которой получали Закофальк®, не было зафиксировано возникновения диареи, а вздутие или урчание живота было отмечено лишь у 14 пациентов (23,3%). По завершении антибиотикотерапии на 14-й день лечения 41 (82%) пациент группы сравнения отмечал послабления стула от 3 до 5–7 раз в сутки. У 7 (11,7%) пациентов основной группы отмечалось учащение дефекаций до 5 раз в сутки. Таким образом, включение препарата Закофальк® в схему эрадикационной терапии улучшает переносимость лечения антибиотиками даже у пациентов с высоким риском антибиотикоассоциированной диареи (табл. 2).

Исходный уровень сывороточных иммуноглобулинов не имел значимых отличий в основной группе и группе сравнения, средние его значения были незначительно снижены. Уровень IgE

был повышен только у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с наличием участков лимфоидной гиперплазии в антральном отделе желудка, средний его уровень в основной группе составил $64,25 \pm 11$ кЕ/л и 55 ± 12 кЕ/л в группе сравнения. После проведения эрадикационной схемы лечения с включением препарата Закофальк® у пациентов основной группы наблюдалась небольшая тенденция к повышению уровня IgA до $3,0 \pm 0,5$ г/л (исходный $0,65 \pm 0,2$ г/л) и значительное снижение IgE до 43 ± 11 кЕ/л. У пациентов группы сравнения такой тенденции не наблюдалось. Повышение сывороточного IgA может отражать повышение секреторного IgA на слизистой оболочке желудка, что свидетельствует об усилении реакций местного иммунитета. Снижение уровня IgE, по-видимому, связано с усилением протективной и детоксигирующей функций эндосимбиотных бактерий. Повышение сывороточных IgA и снижение IgE после лечения препаратом Закофальк® сочеталось со стабильным исчезновением клинических признаков обострения и эндоскопически подтвержденным рубцеванием язв у всех пациентов основной группы (табл. 3).

При микробиологическом исследовании фекалий в исходном периоде достаточно выраженные изменения соотношения представителей кишечной микрофлоры выявлены у большинства обследованных больных в обеих группах, в первую очередь отмечалось снижение уровня бифидо- и лактобактерий. После курса эрадикационной терапии у пациентов, принимавших Закофальк®, выявлено достоверное увеличение количества бифидобактерий и лактобактерий, а также достоверное уменьшение количества патогенных и условно-патогенных бактерий. В группе сравнения обращает внимание угнетение микробного роста представителей нормальной кишечной микрофлоры и увеличение степени дисбиоза кишечника. Таким образом, полученные данные в очередной раз подтверждают отрицательное влияние стандартной эради-

Таблица 6

Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки краев язв до лечения у основной группы пациентов

Морфологический признак	До лечения (n = 60)	После лечения (n = 60)
Нейтрофильная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	12 (20%) 21 (35%) 27 (45%)	27 (45%) 20 (33,3%) 13 (21,7%)
Лимфоцитарная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	6 (10%) 25 (41,7%) 29 (48,3%)	35 (58,3%) 16 (26,7%) 9 (15%)
Плазмочитарная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	7 (11,7%) 30 (50%) 23 (38,3%)	2 (3,3%) 45 (75%) 13 (21,7%)

Таблица 7

Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки краев язв до лечения у пациентов группы сравнения

Морфологический признак	До лечения (n = 55)	После лечения (n = 46)
Нейтрофильная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	14 (25,5%) 18 (32,7%) 23 (41,8%)	18 (39,1%) 17 (37%) 11 (23,9%)
Лимфоцитарная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	7 (12,7%) 30 (54,6%) 18 (32,7%)	11 (23,9%) 23 (50%) 12 (26,1%)
Плазмочитарная инфильтрация: • незначительная • умеренная • выраженная	7 (12,7%) 28 (50,9%) 20 (36,4%)	10 (21,7%) 25 (54,4%) 11 (23,9%)

кационной терапии на микробный состав кишечника, что имеет особое значение для пациентов с сопутствующими заболеваниями ЖКТ, увеличивающими риск развития кишечного дисбиоза и его клиническое проявление — антибиотикоассоциированной диареи (табл. 4, 5).

Достижение эрадикации *H. pylori* было зафиксировано у 52 (86,7%) пациентов основной группы и у 17 (31%) из группы сравнения, что может зависеть от более четкого соблюдения комплаентности терапии, а также способности препарата Закофальк® потенцировать противовоспалительный эффект антибиотиков.

Проводилась морфологическая оценка из краев язвенных дефектов до начала антихеликобактерной терапии и по ее завершении. Полученные данные свидетельствуют, что включение в терапию препарата Закофальк® приводит к улучшению клеточного состава слизистой оболочки в краях язвы. Так, значительно уменьшается нейтрофильная и лимфоцитарная и плазмочитарная инфильтрация, что свидетельствует об уменьшении воспалительного и иммуновоспалительных процессов (табл. 6, 7).

Выводы

Результаты исследования показывают несомненное преимущество комплексного лечения язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori*, с включением пребиотика Закофальк® по сравнению со стандартной эрадикационной схемой.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Антихеликобактерная терапия сопровождается развитием антибиотико-ассоциированных нарушений кишечной микрофлоры у большинства пациентов.

2. Назначение препарата Закофальк® снижает риск развития осложнений антихеликобактерной терапии; способствует улучшению показателей собственно эрадикации.
3. Эффект препарата Закофальк® проявляется клиническим улучшением, нормализацией состава микрофлоры кишечника, а также восстановлением ее метаболической активности.
4. Включение препарата Закофальк® позволяет существенно потенцировать противовоспалительный эффект эрадикационной терапии. ■

Литература

1. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М, 2003. 412 с.
2. Корсунский А. А., Щербаков П. Л., Исаков В. А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. М.: Медпрактика-М, 2002. 168 с.
3. Успенский Ю. П., Суворов А. Н., Барышникова Н. В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб: ИнформМед, 2011. 572 с.
4. Захаренко С. М., Суворов А. Н. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? // Consilium medicum. 2009. № 8. № 11. С. 47–51.
5. Хромова С. С., Шкопоров А. Н., Ефимов Б. А. и др. Микрофлора кишечника и механизмы иммунорегуляции // Вопр. детск. диетол. 2005; 3 (1): 92–96.
6. Хорошилова Н. В. Иммунотерапевтические аспекты применения пробиотиков в клинической практике // Лечащий Врач. 2003. № 2. С. 71–74.
7. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. 2-е изд., испр. и доп. / Под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. СПб: ИнформМед, 2009. 276 с.
8. Allen S. J., Okoko B., Martinez E., Gregorio G., Dans L. F. Probiotics for treating infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst Rev. 2004; (2): CD003048. Pmid 15106189.
10. Sykora J., Valeckova K., Amlerova J. et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study // J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 692–698.
9. Roy Fuller & Gabriela Perdigon «Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health», Blackwell Publishing, 2003.
11. Каширская Н. Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции нормальной микрофлоры // РМЖ. 2000. № 13, 14.
12. Корниенко Е. А., Дроздова С. Н., Серебряная Н. Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // Детская гастроэнтерология и нутрициология. 2005. Т. 13, № 3. С. 38–39.
13. Щербаков П. Л., Кашников В. С., Корниенко Е. А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Лечащий Врач. 2010; 7: 6–11.
14. Tong J. L., Ran Z. H., Shen J., Zhang C. X., Xiao S. D. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy // Aliment Pharmacol Ther. 2007; 25: 155–168.
15. Ардатская М. Д. Пре- и пробиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // Фарматека. № 12. С. 62–68.
16. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клини. перспективы гастроэнт. и гепатологии. 2011. № 3. С. 20–29.
17. Isolauri E., Arvola T., Sutas Y. et al. Probiotics in the management of atopic eczema // Clin Exp Allergy. 2000; 30 (11): 1604–1610.
18. Walker W. A. Role of Nutrients and Bacterial Colonisation in the Development of Intestinal Host Defence // J Paediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 30 (Suppl. 2): S2–S7.

Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии

Ч. К. Мустафин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь, фиброзно-кистозная мастопатия, доброкачественные изменения молочных желез, масталгия, гомеопатические препараты, эффективность, безопасность.

Многочисленные публикации в научных журналах, а также доклады на конференциях рассказывают врачам о мастопатии — диффузной форме фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) и ее последствиях [1–3, 5, 6, 8]. Однако, несмотря на распространенность данной патологии, до сих пор не существует единого стандарта лечения.

В Российской Федерации активно применяется несколько групп лекарственных препаратов, характеризующихся разной степенью безопасности и эффективности. Цель настоящей работы заключалась в поиске удобного, безопасного и эффективного средства для лечения мастопатии в повседневной практике врача.

ФКБ, по данным различных исследователей, выявляется примерно у 50–60% женщин, как правило, в возрасте от 25 до 50 лет, и гораздо реже у женщин в постменопаузе [6, 9].

Мастопатия — это обобщающее название доброкачественных изменений молочных желез, значительно отличающихся между собой по анатомическим признакам, клиническому проявлению и той опасности малигнизации, которая вынуждает рассматривать мастопатию как предраковое заболевание [1].

Причин возникновения нервно-эндокринно-гуморальных расстройств, приводящих к фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), огромное количество. По данным Л.Н.Сидоренко (1991 г.), основными из них являются следующие:

- фрустрирующие (стрессовые) ситуации;
- факторы сексуального характера;
- факторы репродуктивного характера (количество беременностей, родов, аборт, возраст на момент беременности и родов, рождение крупного плода, длительность лактации, время появления менархе и наступления менопаузы и др.);
- гинекологические заболевания и, в первую очередь, воспалительные процессы в органах малого таза;
- эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы), метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, сахарный диабет 1-го и 2-го типов и др.;
- патологические процессы в печени и желчных путях;
- наследственная (генетическая) предрасположенность и многие другие факторы.

Основным проявлением ФКМ является болезненность одной или обеих молочных желез. Боли могут иметь различный характер и интенсивность. Наряду с болезненностью молочных желез отмечается ощущение нагрудности, отечности и увеличения объема груди. Боли могут иррадиировать в подмышечные области, плечо и лопатку. С началом менструаций или в первые дни менструации боли исчезают. Однако

у некоторых женщин болезненность молочных желез наблюдается постоянно, независимо от фазы менструального цикла.

У пациенток с интенсивными болями в молочных железах нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия [6, 8].

Небольшая часть пациенток не испытывает никаких неприятных ощущений в молочных железах, в том числе и болевых. Они обращаются к врачу, нащупав в железах какие-либо уплотнения или для профилактического осмотра.

Учитывая большое количество этиологических факторов и особенности ФКМ, диагностика и лечение заболевания должны быть индивидуальными, с учетом причин, приводящих к мастопатии, а также имеющихся противопоказаний и нежелательных явлений в выбранной терапии [6, 8, 9].

Избегать возможных ятрогенных осложнений и избавить пациенток от заболевания позволяет только комплексный подход.

На сегодняшний день для лечения диффузной формы ФКБ используется широкий спектр лекарственных препаратов: гомеопатические, витаминные, общеукрепляющие средства, препараты, нормализующие психоэмоциональное состояние, гормональные средства. При узловых образованиях наиболее целесообразен хирургический метод терапии, впоследствии дополненный медикаментозными препаратами для профилактики рецидивов [5, 10, 11].

Приоритетным направлением консервативной терапии 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 их важным преимуществом перед растительными лекарственными средствами.

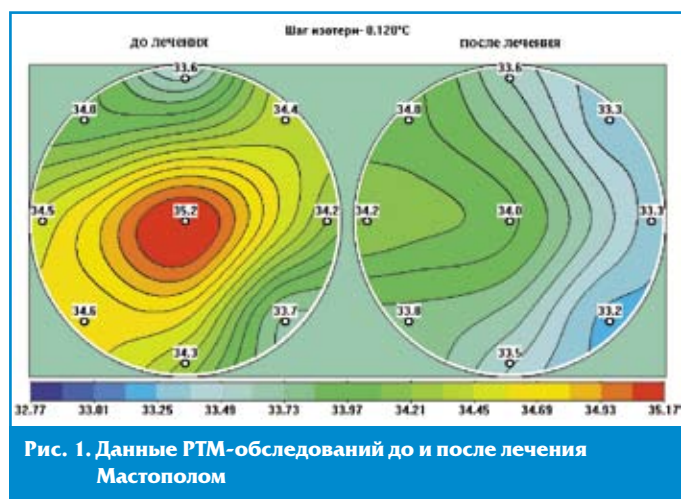
Огромный интерес врачей вызывает гомеопатический препарат Мастопол. Препарат активно используется в повседневной практике маммологов, гинекологов-эндокринологов, онкологов. Главные преимущества Мастопола — быстрое устранение болевых синдромов и высокая эффективность в лечении заболевания.

Входящие в его состав компоненты (Conium C6, Hydrastis C3, Thuja C6) традиционно используются для лечения мастопатии.

Важным отличием Мастопола от других препаратов является то, что он не образует токсических метаболитов и не депонируется в тканях организма.

Цели и методы исследования

Целью наблюдения была оценка эффективности препарата Мастопол на состояние молочных желез у пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой ФКМ. В число задач наблюдения входило:



1. Провести наблюдение за 60 пациентками в возрасте 22 до 38 лет, которые подвержены риску развития мастопатии и разделить их на две группы:

- 1-я группа — женщины в возрасте от 22 до 30 лет с выраженными симптомами масталгии;
- 2-я группа — женщины в возрасте от 30 до 38 лет с масталгией, тревожными и депрессивными состояниями, канцерофобией.

2. Собрать полный анамнез больных, провести ультразвуковое обследование, маммографию, радиотермометрию (РТМ) молочных желез.

3. Применить препарат Мастопол у пациенток обеих групп.

4. Оценить результаты лечения.

5. Сделать выводы об эффективности и переносимости Мастопола.

Наблюдение проводилось с ноября 2010 г. по апрель 2011 г. Критериями отбора было участие не менее 60 пациенток репродуктивного возраста с различной степенью выраженности фиброзно-кистозной мастопатии. В исследование включались женщины от 22 до 38 лет с ФКМ молочных желез различной степени выраженности. Критериями исключения больных из исследования были:

- менопауза;
- узловатая форма мастопатии;
- тиреотоксикоз;
- наличие выделений из соска;
- острые воспалительные заболевания молочных желез;
- тяжелые формы соматических заболеваний;
- миома матки;
- онкологические заболевания: рак молочной железы или рак другой локализации;

- беременность и лактация;
- сахарный диабет 1-го типа;
- заболевания, способные вызвать иррадиирующие боли в области молочных желез;
- психические заболевания, не позволяющие проводить оценку эффективности терапии;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата Мастопол.

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

Оценка эффективности лечения проводилась по результатам анализа субъективного состояния пациенток, клинического осмотра (маммография, РТМ, ультразвуковое исследование (УЗИ)) до начала лечения, а также через 30 и 60 дней после начала лечения.

Для решения поставленной задачи проводилось наблюдение за больными на приеме врача онколога-маммолога. В период с ноября 2010 г. по апрель 2011 г. было проведено комплексное обследование 60 пациенток в возрасте от 22 до 38 лет.

Обследование пациенток проводили в первой половине менструального цикла и применяли наиболее стандартные информативные методы исследования: анамнез, пальпация, УЗИ, маммография, а также метод РТМ.

РТМ (патент РФ № 2082118) — новый и современный метод диагностики молочных желез. РТМ активно используется в России, США (сертификация FDA 510 k), Словакии (CE сертификат) и Австралии (TGA).

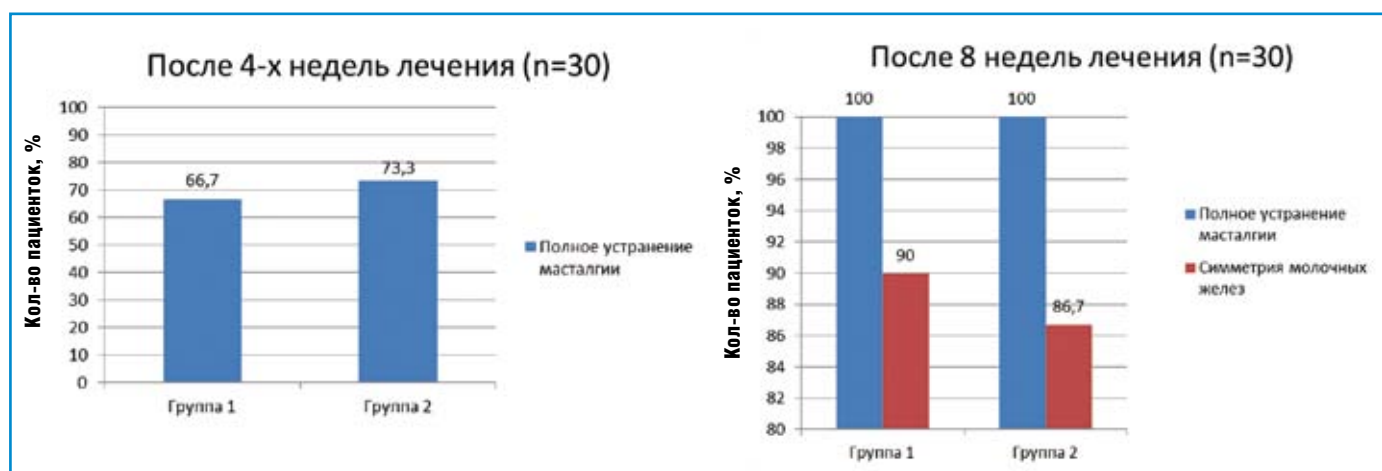
Метод входит в Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы, код A05.20.002, и основан на измерении тепловой активности глубоких тканей исследуемого органа (в частности, молочной железы).

При использовании РТМ измеряется интенсивность теплового излучения внутренних тканей молочной железы биообъекта в радиодиапазоне, которая пропорциональна температуре молочной железы. Ткани биообъекта достаточно прозрачны для теплового излучения в дециметровом диапазоне длин волн. Теоретические основы метода в маммологии базируются на исследованиях французского ученого М. Gautherie. Метод безвреден и может применяться у пациенток любого возраста.

На основании комплексного клинического, маммографического, УЗИ и РТМ-обследования у 60 пациенток была диагностирована диффузная форма ФКМ.

Больные были разделены на две группы. В первую вошли 30 женщин репродуктивного возраста, средний возраст 24 года.

Пациентки испытывали болезненность одной или обеих молочных желез, чаще всего во второй половине менструального цикла, усиливающуюся за несколько дней до начала менструаций. Данной группе



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

Во вторую группу вошли 30 женщин репродуктивного возраста, средний возраст 35 лет, испытывали интенсивные боли в молочных железах, у больных отмечались депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия. Мастопол назначался в той же дозировке.

Осмотр всех пациенток включал пальпацию молочных желез с оценкой клинической симптоматики, оценку интенсивности симптомов масталгии, а также психоэмоционального статуса. В ходе наблюдения осуществлялся контроль эффективности (УЗИ, РТМ, маммография) и безопасности назначенной лекарственной терапии.

Результаты наблюдения

Проведено наблюдение зарегистрированного лекарственного препарата Мастопол у пациенток репродуктивного возраста с ФКМ.

В первой группе пациенток (средний возраст 24 года) после 4 недель приема у 66,7% (20 женщин из 30) исчезли симптомы масталгии, показатели УЗИ и РТМ-обследования свидетельствовали о лечебном эффекте препарата Мастопол. Семь пациенток (23,3%) почувствовали уменьшение масталгии, у оставшихся трех пациенток улучшений не было отмечено.

Через 8 недель у 90,0% (27 женщин из 30) наблюдался наиболее выраженный лечебный эффект. Данные РТМ, УЗИ и маммографических исследований показали симметрию в обеих железах. Кроме того, все пациентки в группе отмечали полное исчезновение масталгии.

Во второй группе после 4 недель приема у 73,3% (22 женщины из 30) исчезли симптомы масталгии, данные УЗИ, маммографии и РТМ-исследований свидетельствовали о выраженном лечебном эффекте. Кроме того, у 46,7% (14 женщин из 30) наблюдался мягкий успокаивающий эффект, снижение канцерофобии, тревожности.

Через 8 недель у 86,7% (26 женщин из 30) наблюдалась симметрия в обеих железах.

Данные РТМ-обследований до и после лечения Мастополом представлены на рис. 1, результаты лечения пациенток обеих групп — на рис. 2. Установлено, что Мастопол проявил выраженное лечебное действие у больных ФКМ.

Выводы

1. Мастопол обладает высокой эффективностью для лечения мастопатии у женщин репродуктивного возраста.
2. Мастопол быстро устраняет симптомы масталгии. Лечебный эффект проявляется после четырех недель приема препарата.
3. При приеме препарата у женщин во 2-й группе наблюдалось снижение канцерофобии, тревожности, беспокойства.
4. На фоне применения Мастопола не зарегистрировано побочных явлений, нежелательных и аллергических реакций.

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

Литература

1. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
2. Бурдина Л.М. Основные принципы лечения диффузных доброкачественных патологических изменений молочных желез // Маммология. № 4. С. 9–14.
3. Летягин В.П. Мастопатия // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8, № 2. С. 468–472.
4. Рожкова Н.И. Медицина и общественные организации на страже женского здоровья. Современные аспекты лечения заболеваний молочных желез / Материалы научно-практической конференции. М., 2004. С. 3.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

**Безопасные
маммо-технологии**

Мастопол®

НЕГОРМОНАЛЬНОЕ
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
МАСТОПАТИИ И МАСТОДИНИИ

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

Рисунки. Информация только для специалистов

Мастопол®
МАСТОПАТИЯ

10 таблеток (арт)

Горячая линия:
8-800-333-999-1
www.mastopol.ru

Алкоой
ТАЛАНТЫ ВЕЩАТЕЛЯ
www.alkoy.ru

Регистрационный номер ЛС - 001891 от 01.04.2011

* Отчет «О результатах клинического исследования комплексного гормонального препарата Мастопол у больных с фиброкистозными заболеваниями». Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, 2005 год.

Алиментарное ожирение и расстройства приема пищи: диагностика и лечение

Т. В. Решетова, доктор медицинских наук, профессор

Т. Н. Жигалова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: алиментарное ожирение, лечение, профилактика, расстройство приема пищи.

В 1989 году Всемирная Организация Здравоохранения впервые объявила алиментарное ожирение не косметическим неблагополучием, а болезнью. Действительно, алиментарное ожирение, которое часто начинается с вредной привычки к перееданию, особенностей воспитания, пищевых предпочтений в юные годы, очень незаметно стартовав в социуме, может закончиться фатальными болезнями, составляющими диагноз «метаболический синдром» [1]. Пока в алиментарном ожирении не видели психосоматического компонента, его пытались лечить на уровне соматического воздействия на избыток массы тела. Метформин, орлистат вначале приобрели большую популярность на рынке лекарств, снижающих вес, но со временем иллюзия панацеи при длительном приеме препаратов сменилось реальным взглядом на их коридор показаний. Не претендуя на истину в последней инстанции, нам представляется целесообразным рассказать не только о результатах собственных исследований, но и о двенадцатилетнем общем клиническом впечатлении о препаратах, которые пациенты Центра коррекции расстройств приема пищи получали в стационарном и амбулаторном формате.

Орлистат, нарушающий всасывание жиров в кишечнике при нарушении диеты, прекрасно показал себя для лечения безвольных людей, которые нуждаются в снижении массы тела. У таких больных, несмотря на слабые мотивацию и осознание происходящего, при терапии орлистатом прекрасно формируется условный рефлекс с отрицательным подкреплением в виде диареи после нарушения диеты в сторону жирной пищи, и это выполняет роль «кнута» в процессе нормализации массы тела. В конечном итоге орлистат зарекомендовал себя как отличный «банкетный препарат», работающий в режиме «по требованию» [2]. Метформин — препарат, воздействующий на один из многих механизмов формирования избыточной массы тела — инсулинорезистентность. Когда этот механизм является одним из ведущих (в климактерическом возрасте, при сопутствующем сахарному диабету), длительное лечение метформином оказывается эффективным [3, 4]. Хорошо проявил себя сибутрамин, воздействующий на серотониновый и норадреналиновый механизмы формирования ожирения. Главными показаниями для его назначения были «заедаемые» (особенно сладким) аффективные расстройства, например, легкая депрессия. Однако в настоящее время на российском фармакологическом рынке сибутрамина нет, что обусловлено негативными побочными эффектами препарата

со стороны сердечно-сосудистой системы, выявленными в ходе исследования у больных с высоким риском кардиоваскулярной патологии. Удивительно, что хотя в инструкциях по применению антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата серотонина, которые обладают аналогичными сибутрамину фармакологическими свойствами (и поэтому тоже применяются для борьбы с «заедаемыми» эмоциональными нарушениями), четко прописана осторожность при их назначении кардиологическим больным, они все же присутствуют на рынке средств, применяющихся при расстройствах приема пищи. Большие трудности ожидают и пациента, и врача, пытающихся «выплыть» в море биологически активных добавок к пище.

Было бы опрометчивым полагать, что, воздействуя на какой-то один регуляторный механизм, можно получить устойчивый эффект нормализации веса навсегда. Разумеется, пищевое поведение определяет целый комплекс регуляторов, а не сбой в метаболизме какого-то отдельного биологически активного вещества, пусть даже очень важного, например, серотонина. Роль норадреналина (повышение энергозатрат на терморегуляцию) тоже известна давно, этот феномен использовался в механизме действия сибутрамина. Старое правило: хочешь снизить вес — одевайся попроще, купайся в холодной воде. Еще одна система — эндоканнабиноидная — также играет свою роль в изменениях пищевого поведения. Потребители марихуаны первые заметили усиление аппетита под действием тетрагидроканнабиола. Было выявлено повышение эндогенных каннабиноидов, особенно анандамида, при булимии. Дальнейшие исследования показали взаимодействия эндоканнабиноидной системы в регуляции пищевого поведения, были выявлены взаимосвязи между CB1-CB2-рецепторами и изменениями аппетита. Каннабиноидные рецепторы, располагающиеся на поверхности нейронов и окружающих их глиальных клеток, отвечают за эффекты как экзогенных, так и синтезируемых внутри организма каннабиноидов: на память, настроение, на чувствительность к боли. Воздействие на каннабиноидные рецепторы стимулирует нейрогенез и способность к формированию условных рефлексов [6]. Разумеется, нельзя экстраполировать на людей эффекты, полученные в экспериментах на животных, но исследования продолжаются и, возможно, когда-то будут выявлены и механизмы формирования психопатологического аккомпанемента пищевого поведения различными биорегуляторными системами организма человека. А пока, как говорили древние: если мы сегодня не можем объяснить все, то наш долг — описать то, что видим, возможно, со временем появятся и объяснения. Регулятор аппетита препарат Диетресса через механизмы аллостерической модуляции сенситизирует каннабиноидный рецептор I типа, это

сопровождается повышением его чувствительности к эндогенным каннабиноидным нейропептидам. Вследствие этих процессов нормализуется эндоканнабиноидная регуляция мезолимбической системы. Экспериментально показано, что при введении препарата животным происходит отказ от самостимуляции латерального гипоталамуса, свидетельствующий о насыщении системы позитивного эмоционального подкрепления, уменьшении эйфорической значимости пищи. Прием препарата сопровождается уменьшением потребления пищи и снижением веса, не вызывая ни тормозящего, ни стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность. Диетресса хорошо переносится: отмечено отсутствие побочных действий со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы при длительном (2–3 месяца) применении, она не вызывает привыкания, лекарственной зависимости, не оказывает наркотического действия. Диетресса не оказывает влияния на способность управления транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами. Предыдущие исследования рассматривали и анализировали эффекты Диетрессы в различных дозировочных форматах на больных ожирением разных степеней тяжести [7].

Целью данного исследования было изучение различных клинических эффектов Диетрессы на пациентов с избыточной массой тела и алиментарным ожирением 1-й степени (индекс массы тела (ИМТ) до 34,9).

Материал и методы исследования

Обследовано 98 больных (59 женщин и 39 мужчин, средний возраст $46,1 \pm 3,8$ года) с избыточной массой тела и алиментарным ожирением 1-й степени (ИМТ до 34,9). Критерии исключения: возраст моложе 18 лет и старше 60 лет; наличие вторичного ожирения, а также других тяжелых сопутствующих заболеваний или неконтролируемых проявлений метаболического синдрома. Критерием исключения была также и необходимость принимать лекарственные средства, влияющие на вес или психику.

Все больные были обследованы в условиях современной клиники. Больные с не верифицированными диагнозами «ожирение» и «расстройство приема пищи» в исследовании не участвовали. Определенные симптомы ожирения и расстройства приема пищи были оценены в баллах и измерены в динамике в двух точках: до лечения и после трех месяцев выполнения врачебных назначений. У всех боль-



Рис. Динамика снижения средней массы тела в обеих группах за три месяца исследования

ных были исследован комплекс социально-психологических характеристик. Экспериментально-психологическое исследование включало изучение следующих характеристик: тревожности с помощью шкалы личностной тревожности Спилбергера–Ханина, депрессии с помощью шкалы депрессии Готланд, шкалы агрессивности Баса–Дарки, исследование волевых качеств (способности начать новое дело, способности завершить начатое до конца и реакции на неудачу) по шкале контроля за действием Куля [8]. Все пациенты получали индивидуальную психологическую коррекцию по методу краткосрочного психокоррекционного вмешательства «Help people change» (по 3 сессии с каждым пациентом). Методика «Help people change» предполагает диагностику, анализ и коррекцию тех эмоций, которые человек «заедает»; мобилизацию имеющихся ресурсов и попытку формирования нового стиля питания и физической активности [8].

Дизайн исследования

Все 98 пациентов (37 с избыточной массой тела и 60 с ожирением 1-й степени) участвовали в программе формирования нового стиля жизни и питания по методике «Help people change». 51 пациент получал дополнительно 3 месяца Диетрессу 6 таблеток в день, а 47 пациентов не получали Диетрессы.

Таблица

Динамика параметров психического статуса и других показателей у больных в группе психологической коррекции и в группе коррекции и лечения Диетрессой

Показатель	Только методика «Help people change» (n = 47)		Диетресса + «Help people change» (n = 51)		Контрольная группа здоровых или нормативы авторов методов (n = 28)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Тревожность личностная	56,7 ± 2,6	51,4 ± 2,9	58,1 ± 3,1	50,2 ± 2,8	43,75 ± 1,39
Депрессия	16,3 ± 2,4	12,9 ± 2,3	15,9 ± 3,1	12,8 ± 2,7	8,3 ± 1,9
Агрессивность	19,2 ± 1,9	14,3 ± 2,1	17,8 ± 2,5	13,1 ± 1,8	11,6 ± 0,6
Волевые качества: интегративный показатель:	18,3 ± 1,8	23,3 ± 3,1	17,4 ± 2,1	25,4 ± 2,5*	27,5 ± 1,9
Реакция на неудачу	4,2 ± 1,4	6,9 ± 1,8	4,9 ± 0,9	7,4 ± 1,2*	7,8 ± 1,5
Способность начать новое дело	5,4 ± 1,7	7,2 ± 1,9	5,2 ± 1,0	8,3 ± 1,2*	8,9 ± 1,6
Способность довести начатое дело до конца	7,7 ± 1,0	9,2 ± 2,1	7,3 ± 0,9	9,7 ± 1,1*	10,8 ± 1,6
ЛПНП (ммоль/л)	3,5 ± 0,78	3,4 ± 0,52	3,6 ± 0,62	3,3 ± 0,41	<3,4
Триглицериды (ммоль/л)	1,8 ± 0,17	1,6 ± 0,11	1,8 ± 0,11	1,5 ± 0,10*	0,4 ± 1,8
Холестерин (ммоль/л)	5,8 ± 0,81	5,6 ± 0,67	5,7 ± 0,62	5,3 ± 0,39	< 5,2
ИМТ	28,7	27,1	29,1	27,0	< 24

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению со стартовой величиной показателя; n — число пациентов; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ИМТ — индекс массы тела.

Результаты исследования

В исследовании участвовали две группы больных: 51 пациент, получавший Диетрессу, и 47 пациентов, не получавших Диетрессу. На рис. показан процесс снижения массы тела в обеих группах, измерение производилось в двух точках: в начале исследования и через 3 месяца.

По итогам исследования было выявлено, что в группе пациентов, получавших Диетрессу, масса тела снизилась достоверно больше, чем во второй группе — у тех, кто получал только психологическую коррекцию по методике «Help people change». Среднее снижение в первом случае было на $6,1 \pm 1,3$ кг, во втором — на $4,5 \pm 1,2$ кг. При этом в обоих случаях у пациентов, имеющих избыточную массу тела, она снижалась лучше, чем у пациентов с ожирением первой степени.

Другие цифровые итоги исследования представлены в таблице.

Результаты исследования структурированных интервью показали, что в ходе лечения Диетрессой изменялись некоторые особенности их пищевого поведения. Речь идет, прежде всего, о том, что в конце первого месяца у 74% больных еда переставала быть основным источником огромной радости. По свидетельствам пациентов, у них уже не было стремления доесть все, а не только свою небольшую порцию. Наиболее частыми из «задаваемых» эмоций, продемонстрированных в данном исследовании, у больных являются: в 40% тревожность, агрессия в 28%, депрессия в 24% или их миксты (например, тревожность в сочетании с агрессивностью у 34%).

На фоне приема Диетрессы было отмечено уменьшение показателей тревожности, депрессии, агрессивности, но различия были не достоверны. В то же время наблюдалось отчетливое клинически и достоверно значимое улучшение волевых качеств. Волевые качества, исследованные по методике Ю. Куля, характеризуют суммарный, интегративный показатель воли (контроля за действием), а также его составляющие: способность «держать удар» — реакцию на неудачу; затем способность начать новое дело (например, работу по снижению веса) и, наконец, способность к реализации, то есть способность довести дело до логического завершения. У больных ожирением были наиболее низкие стартовые показатели реакции на неудачу, трудности начать какое-то новое действие. Больные ожирением (и по анамнезу, и в начале исследования) отличались также малой способностью и в жизни доводить начатые дела до конца.

Достоверное улучшение таких показателей воли, как способности начать новое дело и способности завершить его до конца в группе принимавших Диетрессу, делает пациентов не пассивными потребителями таблеток, а активными участниками лечебного процесса. Пациенты отмечали, что если раньше главные трудности в борьбе с избыточной едой они испытывали по вечерам, то теперь им удавалось осознанно удерживать себя от вечернего переедания. Достоверное улучшение способности мобилизовать себя после срыва (реакции на неудачу) позволило пациентам на фоне приема Диетрессы и после окончания лечения не бросать работу по методике «Help people change» (например, после разового срыва, а проанализировать его причины и вернуться к выполнению взятых обязательств).

Коррекция волевого дефекта (которым по литературным данным страдает большинство больных любыми зависимостями) проявилась еще и в том, что из 28 курящих больных, входивших в исследование, 7 человек, получавших Диетрессу, сократили количество потребляемых сигарет в день, а трое вообще бросили курить; из не получавших Диетрессу такой пациент был единственным. Подобные «побочные» эффекты лечения Диетрессой были отмечены и в результатах других исследований [7]. 25% обследованных свидетельствовали о том, что в первые 2–3 недели у них наблюдалось усиление аппетита. В ближайшем рассмотрении оказалось, что, несмотря на рекомендацию врача о дозировке 6 таблеток Диетрессы в день, эти пациенты

по разным причинам (non-compliance, боязнь больших доз, экономия и т.п.) принимали 1–3 таблетки в день. Как только режим приема начинал соответствовать рекомендованному врачом, через первые 2–3 недели приема 6 таблеток Диетрессы аппетит не только снижался, но и чувство насыщения возникало уже при употреблении небольшой порции некалорийной пищи, без традиционно ожидаемого «выхода из-за стола с ощущением легкого голода». Обращает внимание, что пациенты, закончившие трехмесячный курс лечения Диетрессой, по-прежнему отмечали не только устойчивый эффект снижения неконтролируемого раньше аппетита, но и возможность поддерживать режим малых порций пищи и стабилизацию веса. У 72% больных катамнез 6–8 месяцев — без рикошетного повышения аппетита и веса; у остальных 28% катамнез проследить не удалось. Возможно, определенную роль в этом играет и формирование нового стиля жизни, физической активности и питания [8, 9], в данном исследовании — по методике «Help people change», переход акцента с детского удовольствия от пищи к взрослой оценке ее качества и пользы, но прием Диетрессы, безусловно, является достойным фармакологическим плацдармом успеха.

Выводы

1. Лечение больных ожирением и лиц с избыточной массой тела должно быть комплексным, включающим не только применение лекарственных средств, но и психотерапевтические методики, меняющие психологические акценты этой проблемы и пищевые стереотипы.
2. Диетресса снимает психологическое напряжение в период изменения пищевого стереотипа. Прием препарата в первые две недели терапии — по 2 таблетке 3 раза в день является оптимальным и не вызывает побочных эффектов.
3. Курсовое применение Диетрессы способствует перестройке стиля питания, делая более стабильными установки на диету даже при завершении программы, что подтверждается катамнестическим наблюдением в течение 6–8 месяцев.
4. Одной из мишеней действия Диетрессы является вечернее переедание.
5. При приеме Диетрессы не было отмечено значимых побочных эффектов. ■

Литература

1. Despres J. P., Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome // *Nature*. 2006, vol. 444, № 7121, p. 881–887.
2. Golay A., Laurent-Jaccard A., Habicht F. Effect of orlistat in obese patients with binge eating disorder // *Obes. Res.* 2005, Oct; 13 (10); 1701–1708.
3. Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Изд. «МИА», 2006, с. 399–401.
4. Мехтиев С. Н., Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Бращенкова А. В. Неалкогольная жировая дистрофия печени, диагностика и лечение // *Лечащий Врач*. 2008, № 2, с. 34–37.
5. Marchalant Y., Brothers H. M., Wenk G. Cannabinoid agonist WIN-55,212-2 partially restores neurogenesis in the aged rat brain // *Molecular Psychiatry*. 2008, 14: 1068–1071.
6. Marchalant Y., Cerbai F., Brothers H., Wenk G. Cannabinoid receptor stimulation is anti-inflammatory and improves memory in old rats // *Neurobiology of Aging*. 2008, 29: 1894–1901.
7. Мкртумян А. М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень диетрессы — нового препарата для лечения ожирения // *Эндокринология*. 2011, № 5, с. 3–10.
8. Решетова Т. В. Очень кушать хочется? Рекомендации для тех, кто хочет обрести и сохранить стройность фигуры и достичь спокойствия в душе. Изд. СПбМАПО, 2006, 192 с.
9. Седлецкий Ю. И. Современные методы лечения ожирения. Изд-во «ЭЛБИ-СПб», 2007. С. 124–127.

Розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией:

влияние на микроциркуляцию и свойства пульсовой волны

О. М. Драпкина, доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Корнеева, кандидат медицинских наук

Е. В. Зятенкова

Л. О. Палаткина

Н. П. Балахонова, кандидат медицинских наук

В. Т. Ивашкин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

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

Ключевые слова: розувастатин, аторвастатин, контурный анализ пульсовой волны, функция эндотелия, артериальная гипертензия, жесткость сосудов, липидный спектр, плейотропный эффект.

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) — статины — можно назвать своеобразной визитной карточкой кардиолога. Современному врачу при выборе липидснижающей терапии следует ориентироваться не только на достижение целевого уровня липидов, но и на возможность улучшения других показателей, играющих важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошо известны такие эффекты статинов, как улучшение эндотелиальной функции, снижение провоспалительных маркеров, уменьшение тромбообразования. Доказано, что на фоне одного из статинов — розувастатина — уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме (атеросклеротической бляшке, АБ), может происходить укрепление покрышки фиброзной АБ за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует АБ и разрушает коллаген фиброзной капсулы [1].

В настоящее время более пристальное внимание обращают на использование ранних маркеров атеросклероза. Активно разрабатываются методы оценки жесткости сосудистой стенки. Обусловлено это тем, что жесткость сосудистой стенки магистральных артерий — независимый предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных коронарных событий, фатальных инсультов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) 2-го типа, хронической почечной недостаточностью, у пожилых лиц, а также в общей популяции [2]. В этой связи изменяющиеся в ходе лечения функция эндотелия и показатели жесткости, тонуса сосудов и микроциркуляции (МЦ) представляются отличными ранними маркерами поражения сердечно-сосудистой системы и позволяют прогнозировать отдаленный эффект терапии.

Данные факты побудили провести клиническое исследование «СТРЕЛА», целью которого служила оценка влияния розувастатина на показатели микроциркуляции и функцию эндотелия сосудов у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска и дислипидемией в сравнении с аторвастатином.

Материал и методы исследования

В исследование включали пациентов старше 35 лет с АГ высокого риска (риск по SCORE > 5%), дислипидемией (ДЛП): общий холестерин (ОХС) ≥ 5 ммоль/л (190 мг/дл), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) ≥ 3 ммоль/л (115 мг/дл) и сохраненной фракцией выброса

левого желудочка (ФВ ЛЖ), не имеющих строгих показаний к терапии статинами. Пациенты со сниженной ФВ ЛЖ, инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, нарушениями ритма, эндокринными заболеваниями, патологией печени и почек, СД 2-го типа, хроническими обструктивными болезнями легких, системными заболеваниями, больные, имеющие абсолютные показания к назначению статинов, исключались из исследования. Всего в исследовании участвовали 82 пациента, из них 40 были рандомизированы в группу аторвастатина, 42 — в группу розувастатина (Мертенил).

Пациенты исходно «на старте» получали 10 мг аторвастатина или 5 мг розувастатина. Через 3 нед пациентам проводился повторный анализ липидного спектра, при недостижении целевых значений ОХС 4,5 ммоль/л и ХС ЛНП 2,5 ммоль/л дозу аторвастатина увеличивали до 20 мг, розувастатина до 10 мг.

Дополнительно все пациенты получали базовую терапию АГ. Учитывая, что пациенты имели высокий сердечно-сосудистый риск, им требовалась комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ). В зависимости от степени АГ (от уровня повышения артериального давления (АД)) пациентам назначали терапию фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином в 64,6% (n = 53) (препарат Экватор в дозе 5 мг + 10 мг) при 3-й степени АГ либо лизиноприла с гидрохлортиазидом в 35,4% (n = 29) (препарат Ко-Диротон в дозе 10 мг + 12,5 мг) при 2-й степени АГ. Если в течение 10 сут не удавалось достичь целевых значений АД (< 140/90 мм рт. ст.), проводилась коррекция АГТ с назначением Ко-Диротона в дозе 20 мг + 12,5 мг и Экватора в дозе 10 мг + 20 мг соответственно. По частоте использования антигипертензивных препаратов группы статинотерапии не различались. В группе аторвастатина 15 пациентов принимали Ко-Диротон и 27 — Экватор, в группе розувастатина 14 пациентов получали Ко-Диротон и 26 — Экватор (p = 0,4).

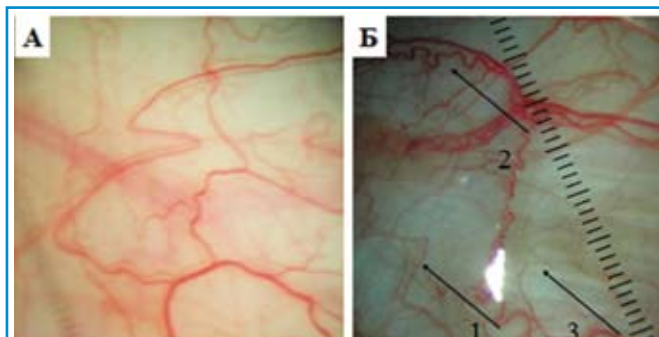
Преобладающими жалобами были усталость, слабость, сердцебиение и головная боль, связанная с повышением АД. Средний возраст больных составил 53 ± 10 лет. Преобладали тучные больные — средний индекс массы тела (ИМТ) составил 31 ± 5 кг/м². Группы достоверно не различались по возрасту, полу и сердечно-сосудистому риску (p < 0,05) (табл. 1).

Период наблюдения составлял 5 нед. Следует отметить, что на фоне проводимого лечения у всех больных были достигнуты целевые уровни АД (< 140/90 мм рт. ст.) (табл. 2), липидов крови (ОХС < 4,5 ммоль/л, ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л), что сделало возможным дальнейшее сравнение групп.

В первые сутки после поступления и при завершении исследования проводились оценка функции эндотелия и контурный анализ пуль-



Рис. 1. Дизайн исследования



Примечание: А: вариант нормы. Параллельно идущие артериолы и венулы, атериоло-венулярное отношение — 1:2, отсутствие АГЭ в сосудах; Б: сосудистые изменения — артериолы сужены (1), венулы расширены, неравномерны, варикозно извиты (2), внутрисосудистые изменения, такие как АГЭ II степени (3).

Рис. 2. Биомикроскопия сосудов конъюнктивы глазного яблока

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Параметр (среднее значение ± стандартное отклонение)	Аторвастатин	Розувастатин (Мертенил)	p
Возраст, лет	51 ± 10	52 ± 10	0,65
ИМТ, кг/м ²	30 ± 5	32 ± 5	0,08
САД, мм рт. ст.	158 ± 15	159 ± 14	0,7
ДАД, мм рт. ст.	90 ± 7	92 ± 7	0,2
Уровень ХС ЛНП, ммоль/л	4,34 ± 0,13	4,31 ± 0,13	0,3
ОХС, ммоль/л	6,38 ± 0,08	6,38 ± 0,05	1

Примечание: статистически значимых различий между группами отмечено не было. САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД.

совой волны (КАПВ) с использованием фотоплетизмографического метода (прибор «АнгиоСкан-01», ООО «АнгиоСкан»), а также конъюнктивальная биомикроскопия.

КАПВ и оценка функции эндотелия при помощи пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) (окклюзионная проба) проводились в утренние часы, строго натощак, пациенты не курили и не употребляли кофе перед процедурой. Исследование выполняли в тихом, затемненном помещении, при температуре 20–22 °С. Пациенты находились в положении лежа на спине, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. Датчики прибора «АнгиоСкан-01» устанавливались на концевых фалангах указательных пальцев рук.

Для КАПВ использовали прибор «АнгиоСкан-01». Оцениваемые параметры ПВ:

- индекс жесткости (SI, *stiffness index*), отражает степень жесткости стенки крупных сосудов. SI = 5–8 м/с свидетельствует о сохраненной эластичности аорты;
- индекс отражения (RI, *reflection index*), характеризующий тонус мелких резистивных сосудов. RI < 30% отражает нормальный тонус мелких мышечных артерий;
- индекс аугментации (AIx, *augmentation index*) отражает ту часть пульсового давления, которая соответствует разнице между давлением прямой и отраженной волны;
- центральное систолическое АД (САД) (SPa, *systolic pressure aortic*), или АД в аорте и крупных брахиоцефальных сосудах.

С целью оценки функции эндотелия проводилась ПРГ, в ходе которой анализировалось увеличение амплитуды пульсовой волны (АПВ) также с помощью фотоплетизмографического метода. Увеличение АПВ применяется для оценки функции эндотелия при проведении ПРГ. В норме АПВ после окклюзии возрастает более чем в 2 раза от исходного, что свидетельствует о сохраненной функции эндотелия.

МЦ исследовали методом конъюнктивальной биомикроскопии [3] с помощью щелевой лампы ШЛ 56 с фотонасадкой с последующим микрофотографированием на цифровую фотокамеру. Объект исследования — конъюнктива темпорального отдела глазного яблока. Показатели МЦ оценивались визуально (динамические показатели) и по фотоснимкам. При конъюнктивальной биомикроскопии исследовали следующие показатели:

- сосудистые изменения: сужение артериол, расширение венул, неравномерность венул, наличие микроаневризм, атериоло-венулярное соотношение (в норме 1:2);
- внутрисосудистые изменения: изменение скорости кровотока (нормальная, замедленная, стазы), маятникообразный ток крови, агрегация эри-

Таблица 2

Изменения показателей АД исходно и на фоне антигипертензивной терапии

До терапии	Экватор + аторвастатин	Экватор + Мертенил (розувастатин)	p*	Ко-Диротон + аторвастатин	Ко-Диротон + Мертенил (розувастатин)	p*
САД, мм рт. ст.	165,5 ± 16,5	167,3 ± 14,4	0,43	156,7 ± 11,7	154,6 ± 9,7	0,56
ДАД, мм рт. ст.	98,3 ± 10,3	98,6 ± 11,0	0,51	92,8 ± 8,3	91,9 ± 7,8	0,48
После терапии	Экватор + аторвастатин	Экватор + Мертенил (розувастатин)	p*	Ко-Диротон + аторвастатин	Ко-Диротон + Мертенил (розувастатин)	p*
САД, мм рт. ст.	130 ± 5,5	128,2 ± 5,6	0,59	129,1 ± 5,7	128,4 ± 6,3	0,57
ДАД, мм рт. ст.	82,0 ± 3,7	80 ± 4,9	0,9	81,2 ± 4,8	79,8 ± 5,8	0,81
p**	0,004 (для САД) 0,003 (для ДАД)	0,012 (для САД) 0,039 (для ДАД)		0,025 (для САД) 0,003 (для ДАД)	0,03 (для САД) 0,048 (для ДАД)	

Примечание: * значение p дано для сравнения между группами розувастатина и аторвастатина, ** значение p дано для сравнения между группами до и после антигипертензивного лечения; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

троцитов (АГЭ) — I степени — АГЭ только в мелких венулах, II степени — АГЭ в венулах мелкого и среднего калибра и в отдельных артериолах, III степени — АГЭ постоянно в венулах и артериолах среднего калибра, прерывистый, расслоенный ток крови, IV степени — АЭГ в венулах и артериолах крупного калибра, стазы; маятникообразный ток крови;

- внесосудистые изменения — периваскулярный отек, диапедез эритроцитов через сосудистую стенку, отложение липидов в межсосудистом пространстве.

Исследования проводились исходно при поступлении пациентов в стационар, а также спустя 5 нед после начала терапии.

Общая схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

При статистическом анализе использовали программу Statistica 7.0, были вычислены описательные статистики, критерий χ^2 и корреляции между переменными, построены таблицы сопряженности. Сравнение выборок было реализовано методами непараметрической статистики, дисперсионного анализа, для сравнения независимых переменных использовались критерии Манна–Уитни и Стьюдента с оценкой их значимости p . За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

На фоне терапии розувастатином и аторвастатином удалось добиться целевых значений липидограммы. Отмечалось более значимое снижение уровней ОХС и ХС ЛНП в группе розувастатина (табл. 3): уровень ОХС $3,62 \pm 0,13$ ммоль/л, ХС ЛНП $1,96 \pm 0,13$ ммоль/л в сравнении с группой аторвастатина — ОХС $3,85 \pm 0,08$ ммоль/л, уровень ХС ЛНП $2,18 \pm 0,18$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$). Изменение липидного спектра внутри групп как аторвастатина, так и розувастатина были статистически значимы ($p < 0,001$).

При проведении КАПВ у всех пациентов регистрировалась форма ПВ типа «В» и «А», что свидетельствует об увеличении жесткости сосудов.

При исследовании основных параметров ПВ до начала терапии были получены представленные результаты (табл. 4). Различия между группами не достигли уровня статистической значимости, что сделало возможным их дальнейшее сравнение.

Изменения основных параметров ПВ после проведения курса терапии представлены в табл. 5 и 6. В группе аторвастатина отмечалось достоверное снижение SI на $0,87$ м/с ($p < 0,05$). В группе розувастатина снижение SI было более выраженным на $0,89$ м/с ($p < 0,05$). В обеих группах отмечалось недостоверное снижение AIx, индекса RI. При оценке эндотелиальной функции в обеих группах был выявлен прирост АПВ — в 1,82 раза для группы аторвастатина и в 1,95 раза для группы розувастатина. Соответственно, более выраженное увеличение прироста АПВ отмечалось в группе розувастатина (Мертенила). На фоне комбинированной АГТ снизилось Spa в аорте.

Таким образом, на фоне проводимой терапии отмечалось достоверное уменьшение SI крупных резистивных артерий и недостоверное снижение Spa, RI и AIx. При сравнении результатов, полученных в группах между собой, в группе розувастатина отмечалось более выраженное снижение SI и увеличение АПВ в сравнении с группой аторвастатина.

Имели место патологические изменения сосудов МЦ глазного яблока по результатам конъюнктивальной биомикроскопии до начала терапии. Было выявлено изменение артериоло-венулярного коэффициента (АВК). В норме значение АВК составляет не менее 1:2. У пациентов в группе аторвастатина и розувастатина он составлял 1:3 (табл. 7).

Кроме того, при оценке АГЭ и скорости кровотока в обеих группах обнаружили патологические изменения в виде стаза крови и АГЭ III степени — АГЭ постоянно в венулах и артериолах среднего калибра, прерывистый, расслоенный ток крови. Учитывая, что «сосуды глазного яблока являются «окном» в МЦ всего организма» (Струков А.И., 1976), можно полагать, что изменения МЦ русла (МЦР), выявленные при осмотре, аналогичны изменениям во всей сосудистой системе организма (рис. 2).

На фоне терапии аторвастатином и розувастатином внутрисосудистые изменения — АГЭ, кровоток — подвергались обратному

Таблица 3

Динамика липидного спектра на фоне терапии розувастатином и аторвастатином

До терапии	Мертенил (розувастатин)	Аторвастатин	p
ХС ЛНП, ммоль/л	$4,31 \pm 0,13$	$4,34 \pm 0,13$	0,3
ОХС, ммоль/л	$6,38 \pm 0,05$	$6,38 \pm 0,08$	1
После терапии	Мертенил (розувастатин)	Аторвастатин	p
ХС ЛНП, ммоль/л	$1,96 \pm 0,13$	$2,18 \pm 0,18$	$< 0,001$
ОХС, ммоль/л	$3,85 \pm 0,08$	$3,62 \pm 0,13$	$< 0,001$

Таблица 4

Результаты контурного анализа пульсовой волны до начала терапии розувастатином и аторвастатином

Параметр (средние значения $\pm$ стандартное отклонение)	Мертенил (розувастатин)	Аторвастатин	p
SI, м/с	$5,01 \pm 2,56$	$5,87 \pm 2,05$	0,1
RI, %	$37,01 \pm 14,65$	$35,64 \pm 19,98$	0,7
AIx75, %	$41,23 \pm 14,35$	$41,21 \pm 14,56$	1
Spa, мм рт. ст.	$148,98 \pm 7,89$	$144,35 \pm 22,31$	0,21
Увеличение АПВ, раз	$1,68 \pm 0,22$	$1,58 \pm 0,42$	0,18

Примечание: AIx75 — индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 уд./мин, Spa — центральное АД. Значение p дано для сравнения между группами.

Таблица 5

Изменения параметров пульсовой волны на фоне терапии аторвастатином

Параметр (средние значения $\pm$ стандартное отклонение)	Аторвастатин до начала терапии	Аторвастатин после терапии	p
ΔSI , м/с	$5,87 \pm 2,05$	$5,0 \pm 2,49$	0,004
ΔRI , %	$35,64 \pm 19,98$	$27,75 \pm 19,78$	0,06
ΔAIx , %	$41,21 \pm 14,56$	$39,33 \pm 14,45$	0,076
ΔSpa , мм рт. ст.	$144,35 \pm 22,31$	$123,14 \pm 21,22$	0,065
Увеличение АПВ, раз	$1,58 \pm 0,42$	$1,82 \pm 0,51$	0,032

Примечание: значение p дано для сравнения между группами.

Таблица 6

Изменения параметров пульсовой волны на фоне терапии розувастатином

Параметр (средние значения $\pm$ стандартное отклонение)	Мертенил (розувастатин) до начала терапии	Мертенил (розувастатин) после терапии	p
ΔSI , м/с	$5,01 \pm 2,56$	$4,12 \pm 2,05$	0,003
ΔRI , %	$37,01 \pm 14,65$	$29,8 \pm 14,44$	0,054
ΔAIx , %	$41,23 \pm 14,35$	$39,31 \pm 14,45$	0,067
ΔSpa , мм рт. ст.	$148,98 \pm 7,89$	$125,44 \pm 6,54$	0,055
Увеличение АПВ, раз	$1,68 \pm 0,22$	$1,95 \pm 0,23$	0,002

Примечание: значение p дано для сравнения между группами.

развитию. Отмечалось ускорение кровотока, уменьшалась степень АГЭ в артериолах, капиллярах, венулах, что можно объяснить улучшением эластичности сосудистой стенки (табл. 8). Следует отметить, что пациенты не получали препараты ацетилсалициловой кислоты,

Таблица 7

Показатели микроциркуляции по данным конъюнктивальной биомикроскопии до начала терапии

Параметр (средние значения)	Мертенил (розувастатин)	Аторвастатин	p*
ABK	1:3	1:3	> 0,05
АГЭ	III ст.	III ст.	> 0,05
Изменение скорости кровотока	Стаз	Стаз	> 0,05

Примечание: * различия между группами не достоверны.

Таблица 8

Показатели микроциркуляции по данным конъюнктивальной биомикроскопии на фоне терапии

Параметр (средние значения)	Мертенил (розувастатин)	Аторвастатин
ABK	1:3	1:3
АГЭ	I степени	II степени
Изменение скорости кровотока	Замедленная	Замедленная

поэтому данные позитивные изменения МЦР связаны с эффектами статинов. ХС не откладывается на стенках капилляров, артериол и венул в силу строения данных микрососудов, однако при гиперхолестеринемии (ГХС) имеет место внутрисосудистое воспаление, на фоне которого и могут развиваться внутрисосудистые нарушения — АГЭ, замедление кровотока, вплоть до маятникообразного тока крови. Таким образом, можно утверждать, что улучшение реологических свойств крови, уменьшение АГЭ, ускорение скорости кровотока связано с плейотропными эффектами статинов.

Следует отметить, что корреляционный анализ между влиянием статинов на липидный спектр, СРВ и МКЦ в настоящей работе не проводился.

Обсуждение

На основании результатов, полученных в ходе исследования, можно сделать вывод о том, что у пациентов с АГ и ДЛП имеются изменения сосудов, характеризующиеся повышением жесткости сосудистой стенки, а также патологией микроциркуляторного русла.

Полученные изменения были выявлены при помощи простых для использования в рутинной клинической практике, но в то же время диагностически точных методов — фотоплетизмографического анализа пульсовой волны и конъюнктивальной биомикроскопии. Преимуществами данных методов является возможность динамической оценки сердечно-сосудистого поражения, в т.ч. на доклинической стадии, и эффективности лечебных мероприятий. Использование количественных показателей при КАПВ позволяет объективизировать клинические эффекты лекарственных средств.

В клинических исследованиях представлены доказательства снижения артериальной жесткости под влиянием эффективной АГТ и показан эффект отдельных препаратов: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов кальция и др. [4]. При этом существуют свидетельства того, что эффект АГТ в отношении жесткости артерий не связан напрямую со снижением АД или связан не только с этим. В настоящей работе научный и практический интерес был сосредоточен в отношении влияния терапии статинами на показатели артериальной жесткости и МЦ. Результатом явилось улучшение показателей МЦ и уменьшение жесткости сосудистой стенки в отношении показателей SI, RI, AIx. Более выраженное снижение жесткости сосудов было получено в группе розувастатина.

Почему при АГ и ДЛП сосуд жесткий, ригидный? Определяющие патофизиологические механизмы обширны и не ограничиваются процессом атеросклероза и утолщением меди сосудов. Запускается процесс ремоделирования сосудов, включающий в себя стадии функциональных и морфологических изменений. Происходит активация образования соединительнотканного матрикса с преобладанием синте-

за коллагена, развивается фиброз сосудистой стенки. Именно за счет формирования фиброза в сосудах возрастает их жесткость.

Имеются данные, что статины способны влиять на процессы фиброза. Антифибротическое действие статинов доказано на популяции больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Оказалось, например, что у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования снижение частоты и длительности пароксизмов ФП было опосредовано тем, что статины влияли на тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ первого типа (TIMP1). Статины увеличивали TIMP1, соответственно изменяя соотношение ингибитора к самим матриксным металлопротеиназам [5]. Статины через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, влияя на ангиотензин II, регулируют или вмешиваются в процессы фиброза. Это влияние на трансформирующий фактор роста бета I (TGF-beta I). Есть данные о том, что статины подавляют TGF-beta I. Другие работы свидетельствуют об активации TGF-beta I. Соответственно, влиянием на механизмы фиброгенеза и определяется возможное влияние на ФП [6].

Фиброз — процесс, протекающий по единым, нередко сходным механизмам, независимо от пораженного органа. Поэтому фиброз сердца и фиброз сосудов часто сочетаются [7]. Следовательно, статины благоприятно воздействуют на процессы фиброза и в кардиомиоцитах, и в клетках сосудов. Таким образом, можно предполагать, что важную роль в уменьшении жесткости сосудов на фоне статинов играет их влияние на процессы фиброза.

Улучшение показателей МЦ на фоне статинов также лежит за гранью липидснижающего действия. ХС не откладывается на стенках капилляров, артериол и венул в силу строения данных микрососудов, однако при ГХС имеет место внутрисосудистое воспаление, на фоне которого и могут развиваться внутрисосудистые нарушения — АГЭ, замедление кровотока, вплоть до маятникообразного тока крови. Таким образом, улучшение реологических свойств крови, уменьшение АГЭ, ускорение скорости кровотока связано с плейотропными эффектами статинов.

Заключение

При КАПВ у пациентов с АГ высокого риска и ДЛП определяются специфические изменения, отражающие повышенную жесткость сосудов у таких пациентов. Эти изменения заключаются в повышении SI крупных проводящих артерий, повышении RI мелких мышечных артерий, росте AIx и систолического Spa. При конъюнктивальной биомикроскопии выявлены нарушения МЦ — стаз крови, АГЭ, нарушение АВК. На фоне терапии статинами уменьшается жесткость сосудов, улучшаются параметры МЦ. При выборе терапии следует учитывать наличие у препаратов различных групповых специфических свойств, позволяющих достичь успеха в лечении АГ за пределами непосредственного снижения АД. Это относится к их способности в различной степени влиять на МЦ и жесткость сосудистой стенки. В настоящем клиническом исследовании было показано, что более выражены эти эффекты при применении розувастатина. ■

Литература

1. Paraskevas K.I., Stathopoulos V., Mikhailidis D.P. Pleiotropic Effects of Statins: Implications for a Wide Range of Diseases // Curr Vasc Pharmacol. 2008; 6 (4): 237–239.
2. Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума (под ред. Мартынова А.И.). М.: Издательский дом «Русский врач», 2007; 48 с.
3. Балахонова Н.П. Изменение микроциркуляции у больных гипертонической болезнью молодого возраста в процессе диспансерного наблюдения. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1985.
4. Драпкина О.М., Дикур О.Н., Ашихмин Я.И. и др. Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска // Артериал. гиперт. 2010; 16 (2): 157–163.
5. Marin F., Pascual D.A., Roldan V. et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting // Am J Cardiol. 2006; 97 (1): 55–60.
6. Hadi H., Mahmeed W., Suwaidi J., Ellahham S. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence // Vasc Health Risk Manag. 2009; 5: 533–551.
7. Драпкина О.М. ПААС и фиброз. Гепатокардиальные связи/ПМЖ. 2011; 18: 1136–1139.

Возможности бисопролола в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

О. Н. Корнеева, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром, бета-адреноблокаторы, бисопролол.

В реальной клинической практике бета-адреноблокаторы (БАБ) — одни из наиболее широко используемых лекарственных средств в терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вопросы выбора БАБ по-прежнему сохраняют свою актуальность.

Как известно, бета-1-селективные БАБ превосходят неселективные: они значительно меньше повышают периферическое сосудистое сопротивление, в большей степени уменьшают выраженность вазоконстрикторной реакции на катехоламины и, следовательно, более эффективны у курящих, реже вызывают гипогликемию у больных сахарным диабетом (СД), реже вызывают синдром отмены. Бета-1-селективные БАБ могут применяться у больных с обструктивными заболеваниями легких, в меньшей степени изменяют липидный состав крови.

К одному из самых высококардиоселективных БАБ относится бисопролол (Бидоп). Сродство бисопролола к бета-1-адренорецепторам в 75 раз выше, чем к бета-2-адренорецепторам. В стандартной дозе препарат почти не оказывает блокирующего действия на бета-2-адренорецепторы и поэтому лишен многих нежелательных эффектов. Бисопролол в терапевтических дозировках (2,5–10,0 мг/сут) не вызывает бронхоспазма и не нарушает дыхательную функцию у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Кроме того, бисопролол не ухудшает функцию почек и внутрисердечную гемодинамику, не влияет на углеводный обмен и не повышает содержание холестерина и липопротеидов в плазме крови [1].

Данные свойства обуславливают применение бисопролола при различных ССЗ, в первую очередь при артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

Преимущества бисопролола при артериальной гипертензии

Основными показаниями при применении БАБ у больных АГ являются: ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), тахикардия, глаукома [2].

По антигипертензивной активности бисопролол не уступает другим БАБ и по ряду показателей превосходит их. Двойное слепое рандомизированное исследование BISOMET показало, что бисопролол, как и метопролол, снижает артериальное давление (АД) в покое, однако значительно превосходит метопролол по влиянию на систолическое АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке [3]. Выраженная эффективность бисопролола у пациентов, ведущих активный образ жизни, побуждает назначать препарат более молодым пациентам с АГ.

В этой связи следует напомнить о мифах про влияние БАБ на эректильную функцию. Часто прием БАБ связывают с возможностью возникновения сексуальной дисфункции. В отношении бисопролола убедительно доказано отсутствие негативного влияния на сексуальную функцию у мужчин. Данное свойство бисопролола повышает приверженность к лечению молодых пациентов-мужчин, которые начинают страдать АГ в активные годы жизни. В исследовании L. M. Prisant

и соавт. продемонстрировано, что частота сексуальной дисфункции при приеме бисопролола не отличалась от таковой при приеме плацебо [4].

При сравнении бисопролола с антагонистами кальция (нифедипин) и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (эналаприл) выяснилось, что он обладает не меньшей антигипертензивной активностью. Более того, в сравнительном рандомизированном исследовании бисопролол (10–20 мг/сут) приводил к достоверному уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 11%, что было идентично эффекту ИАПФ (эналаприл, 20–40 мг/сут) [5].

В другом исследовании изучали эффективность бисопролола в дозах 5–10 мг у больных АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Через 6 месяцев индекс ММЛЖ достоверно уменьшился на 14,6%, толщина миокарда задней стенки левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки на 8% и 9% соответственно, а объем полостей и фракция выброса ЛЖ не изменились. При этом регресс гипертрофии ЛЖ нельзя было объяснить одним лишь гипотензивным действием, у 5 пациентов, не достигших нормальных цифр АД, также отмечалось снижение индексов ММЛЖ [6].

Оценка органопротекторных свойств, в том числе влияния различных антигипертензивных препаратов на жесткость артериальной стенки, в настоящее время является предметом активного изучения и дискуссий. С учетом открытия новых маркеров сердечно-сосудистого риска приведем данные о влиянии бисопролола на центральное давление, пульсовое давление и жесткость сосудистой стенки. Жесткость сосудистой стенки — это один из главных факторов, определяющих пульсовое АД. И жесткость сосудистой стенки, и пульсовое давление тесно коррелируют с такими конечными точками, как сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда и инсульт. Еще более тесную взаимосвязь с сердечно-сосудистым риском имеет центральное, или аортальное, пульсовое давление [7].

Бисопролол в дозе 10 мг у пациентов с АГ приводил к достоверному снижению скорости пульсовой волны, а также улучшению эластичности плечевой артерии.

В исследовании ADLIB изучались эффекты различных классов антигипертензивных препаратов (амлодипин 5 мг, доксазозин 4 мг, лизиноприл 10 мг, бисопролол 5 мг и бендрофлуметиазид 2,5 мг) на показатели жесткости сосудистой стенки — центральное давление, отраженную волну и индекс аугментации. Наиболее выраженное снижение АД на плечевой артерии вызывал лизиноприл и бисопролол. Бисопролол наравне с лизиноприлом и амлодипином снижал центральное АД. При этом бисопролол оказывал противоположное влияние на индекс аугментации и скорость отраженной волны: индекс аугментации был выше при применении других препаратов, а скорость отраженной волны была максимальной при лечении бисопрололом [8].

Нельзя не остановиться на аспектах лечения АГ у тучных пациентов. АГ диагностируется у 88% больных с абдоминальным типом ожирения [9].

Несмотря на то, что БАБ относятся к основному классу препаратов в лечении АГ, ожирение и метаболический синдром не служат преимущественным показанием для их назначения, хотя использование БАБ у тучных пациентов имеет патогенетическое обоснование, учитывая ключевую роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии АГ при ожирении.

Боязнь назначить БАБ пациенту с метаболическим синдромом обусловлена опасениями ухудшения течения СД. БАБ обладают разным продиабетогенным потенциалом. Так, на фоне приема бисопролола и небиволола у больных АГ и СД не отмечалось изменения уровня глюкозы в крови, тогда как лечение с помощью атенолола приводило к достоверному повышению ее уровня. Было выявлено, что бисопролол не изменяет уровень глюкозы в крови у больных СД, при этом не требуется коррекции доз гипогликемических средств, что свидетельствует о его метаболической нейтральности [10].

Исследования с участием больных СД, проведенные с бисопрололом, показали, что благодаря высокой селективности препарат не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен и может применяться у больных СД.

Положительным свойством бисопролола для назначения тучным пациентам с АГ служит его уникальная возможность растворяться как в жирах, так и в воде (амфифильность). Бисопролол в связи с амфифильными свойствами на 50% подвергается биотрансформации в печени, остальная часть выводится почками в неизменном виде. Учитывая частое наличие у больных метаболическим синдромом «скомпрометированной» печени в виде неалкогольной жировой болезни печени, применение бисопролола оправдано для лечения АГ у данной категории пациентов. Амфифильность обуславливает сбалансированный клиренс бисопролола, что объясняет низкую вероятность его взаимодействия с другими препаратами и большую безопасность при применении у больных с умеренной печеночной или почечной недостаточностью [11].

Полиморбидность и наличие у одного пациента одновременно ХОБЛ и ССЗ заставляет тщательно подходить к выбору БАБ. Установлено, что назначение БАБ пациентам с ХОБЛ, перенесшим инфаркт миокарда, снижает риск смертности на 40% (по сравнению с аналогичной группой пациентов без назначения БАБ). По данным S. Chatterjee, у больных с бронхиальной астмой изменения бронхиальной проходимости на фоне приема 10 и 20 мг бисопролола достоверно не отличались от таковых на фоне плацебо [12].

Кардиоселективный БАБ бисопролол у пациентов с ССЗ и сопутствующей ХОБЛ не оказывает отрицательного влияния на бронхиальную проходимость и улучшает качество жизни больных, тогда как менее селективные атенолол и метопролол ухудшали проходимость дыхательных путей у данной категории пациентов [13].

Применение бисопролола при различных формах ИБС

Отечественные рекомендации по диагностике и лечению ИБС [14] рассматривают БАБ как препараты первого ряда для лечения различных форм ИБС, в том числе служат необходимым компонентом терапии больных с инфарктом миокарда в анамнезе и ХСН. Именно в этих клинических ситуациях БАБ способны улучшить прогноз пациентов.

Антиангинальные свойства позволяют назначать бисопролол для профилактики ангинозных приступов пациентам со стабильной стенокардией напряжения. В многоцентровом клиническом исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) продемонстрировано, что бисопролол эффективно устраняет эпизоды преходящей ишемии миокарда у больных стабильной стенокардией и увеличивает вариабельность сердечного ритма [15]. В этом исследовании также показано влияние на улучшение прогноза при ИБС на фоне применения бисопролола. Доказано, что частота сердечно-сосудистых событий на фоне терапии бисопрололом достоверно ниже, чем при приеме нифедипина и плацебо.

Было также установлено, что по антиангинальной эффективности бисопролол сравним с атенололом, бетаксололом, верапамилом и амлодипином. В других исследованиях доказано, что бисопролол эффективнее предотвращает возникновение ангинозных приступов и в большей степени увеличивает толерантность к нагрузкам, чем изосорбида динитрат (используемый в виде монотерапии) и нифедипин. У больных

стабильной стенокардией бисопролол может использоваться в сочетании с другими антиангинальными средствами (в частности, с нитратами и антагонистами кальция).

Установлено, что бисопролол значительно снижает риск инфаркта миокарда и смертности от ССЗ у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на магистральных артериях. В качестве средства вторичной профилактики инфаркта миокарда оправдано применение бисопролола у стабильных больных, перенесших инфаркт миокарда (начиная с 5–7 суток заболевания) [16].

Выбор бисопролола

Учитывая широкий ассортимент лекарственных средств на российском рынке и необходимость адекватного выбора, весьма актуальна проблема взаимозаменяемости оригинальных препаратов на генерические по экономическим соображениям. Основное ограничение в повсеместном использовании оригинальных лекарственных средств — их высокая стоимость. С другой стороны, хорошо известен факт высокой эффективности оригинального препарата. При выборе генерика необходимо иметь данные о терапевтической биоэквивалентности оригинальному препарату. Для доказательства терапевтической эквивалентности требуется проведение клинического изучения генерика с выполнением сравнительных клинических исследований с оригинальным препаратом с целью изучения его эффективности и безопасности.

Подробнее остановимся на данных клинических исследований с участием российских пациентов с АГ и ИБС по оценке эффективности препарата Бидоп (бисопролол).

В 2012 г. К. В. Протасовым и соавт. проведено сравнение клинической эффективности и безопасности оригинального и генерического препаратов бисопролола для больных АГ и пациентов со стенокардией напряжения. Обследованы 30 больных АГ 1–2 степеней (средний возраст — 47 лет). Пациенты были рандомизированы в группы оригинального бисопролола и препарата Бидоп, которые назначали в стартовой дозе 5 мг/сут. Через 6 недель лечения и 2 недели отмывочного периода препарат заменили на альтернативный, после чего терапию продолжили до 6 недель. Схема исследования представлена на рис.

Исходно, на 2-й и 6-й неделях терапии регистрировали АД, ЧСС, нежелательные побочные реакции, анализировали результаты самостоятельного контроля АД (СКАД). Исходно и на 6-й неделе проводили суточное мониторирование АД (СМАД). К 6-й неделе лечения офисное АД достоверно снизилось в группе оригинального бисопролола на 23,0/10,5 мм рт. ст., в группе генерика — на 21,2/10,0 мм рт. ст., межгрупповые различия недостоверны. Целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.) достигнут в первой группе у 71,4%, во второй — у 64,3% пациентов ($p = 0,57$). Степень урежения ЧСС также не различалась и составила 11,8 и 10,1 уд./мин.

По данным самостоятельного контроля и суточного мониторирования АД выявлены однонаправленные и сопоставимые по выраженности сдвиги среднего АД и ЧСС. В другом фрагменте исследования, включившем 18 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, показано, что оба препарата бисопролола оказывают сходное антиангинальное действие, уменьшая признаки ишемии. Важно отметить, что дозы оригинального и генерического препаратов при достижении сходного антиангинального эффекта одними и теми же больными не различались, что свидетельствует об идентичности их антиангинальных свойств.

Оба препарата хорошо переносились. Лишь у двух пациентов на терапии оригинальным бисопрололом зарегистрирована клинически незначимая брадикардия. Это говорит о достаточно хорошей переносимости и безопасности Бидопа [17].

По данным Т. К. Чернявской (2012), препарат Бидоп оказался полностью терапевтически эквивалентен оригинальному бисопрололу. Так, в группе пациентов с АГ 1–2 степени целевого уровня АД < 140/90 мм рт.



Рис. Дизайн исследования

ст. достигли 72% получавших оригинальный бисопролол и 72,5% получавших Бидоп. При этом дозы бисопролола, необходимые для нормализации АД, составили 9,5 мг для оригинального препарата и 9,3 мг для Бидопа. Перевод на комбинированное лечение потребовался у 34% получавших оригинальный бисопролол и у 33% получавших Бидоп. Побочных эффектов не возникло за 16 нед наблюдения ни в одной группе пациентов. При одинаковой терапевтической эффективности стоимость терапии Бидопом оказалась ниже [18].

Можно сделать вывод о клинической эквивалентности оригинального бисопролола и препарата Бидоп по безопасности, антиангинальному и антигипертензивному эффектам. Это позволяет врачам и пациентам снизить стоимость лечения без снижения эффекта.

Заключение

Бисопролол является лидером среди БАБ благодаря высокой кардиоселективности, уникальным амфифильным свойствам, метаболической нейтральности, высокой эффективности и отсутствию негативного влияния на течение других заболеваний. Важным для российских пациентов является подтверждение терапевтической эквивалентности оригинального препарата бисопролола и его генерика (Бидоп). Антигипертензивная и антиангинальная эффективность бисопролола, уменьшение стоимости лечения за счет применения качественных генерических препаратов позволяют значительно повысить приверженность больных ССЗ к лечению. ■

Литература

1. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers // *Eur Heart J*. 2004; 25: 1341–1362.
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
3. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) // *Eur Heart J*. 1987; 8: 103–113.
4. Prisant L.M., Weir M.R., Frishman W.H., Neutel J.M., Davidov M.E., Lewin A.J. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 1999, Jul; 1 (1): 22–26.
5. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Рациональный выбор бета-адреноблокатора для лечения артериальной гипертензии: фокус на Бисогамму // *PMЖ*. 2008, т. 16, № 16, с. 4–8.
6. Teresa E., Gonzdlez M., Camacho-Vazquez C., Tabuenca M. Effect of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension // *Cardiovasc. Drugs ther.* 1994, 8, 837–843.
7. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*; 2001, 1 (5): 387–397.
8. Леонова М.В. Бета-блокаторы и органопротекция при артериальной гипертензии // *Клиническая фармакология и терапия*. 2012, 21 (3), с. 26–30.
9. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Активация симпатической нервной системы при ожирении. Как повлиять на энергетический гомеостаз? // *Артериальная гипертензия*. 2011, т. 17, № 2, с. 102–107.
10. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Батурина А.М., Зыкова А.А. Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом: противопоказание или препараты выбора? // *Рус. мед. журн.* 2002; 10: 446–449.
11. Семенов А.В., Кукес В.Г. Клинико-фармакологические аспекты применения бисопролола // *PMЖ*. 2007, т. 15, № 15, с. 38–43.
12. Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Возможности применения высокоселективных бета-адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями // *Consilium Medicum*. 2012; (4), № 1: 721–725.
13. Корнеева О.Н. Место бета-адреноблокаторов в лечении тучных больных гипертензией // *Врач*. 2011, № 11, с. 38–40.
14. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. В сб. «Национальные клинические рекомендации». МЕДИ Экспресс, 2009, с. 35–74.
15. Weber F., Schneider H., von Arnim T. et al. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study // *Eur Heart J*. 1999; 20 (1): 38–50.
16. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. // *Русский медицинский журнал*. 2010. № 22. С. 1352–1355.
17. Протасов К.В., Дзизинский А.А., Шевченко О.П. и др. Антиангинальная и антигипертензивная эффективность бисопролола: сравнение генерика Бидоп с оригинальным препаратом // *Фарматека*. 2012, № 17, с. 57–63.
18. Чернявская Т.К. Основы оптимального выбора среди взаимозаменяемых лекарственных средств при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Системные гипертензии*. 2012, № 1, с. 29–32.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Основы клинической трансфузиологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической трансфузиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	03.04–23.04	1 мес
Трансфузионная медицина	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической трансфузиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	03.04–23.04	1 мес
Мануальная терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра мануальной терапии, Москва	Мануальные терапевты	19.03–29.04	1 мес
Гирудотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры, стоматологи	02.04–29.04	1 мес
Поражение почек в акушерской практике	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	20.03–16.04	1 мес
Нефрология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Терапевты, педиатры, анестезиологи-реаниматологи, урологи, хирурги, детские хирурги, детские урологи-андрологи, врачи общей врачебной практики	11.03–19.06	3 мес
Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных опухолей	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.03–02.05	2 мес
Радиотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии, Москва	Радиологи	02.04–29.04	1 мес
Профилактика с позиций доказательной медицины	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Специалисты центров (кабинетов, отделений) профилактики и врачи лечебных специальностей	15.03–11.04	1 мес
Лапароскопическая хирургия с основами хирургии ожирения и метаболических нарушений	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.03–22.04	1 мес
Мини-инвазивная флебология со склеротерапией	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	08.04–06.05	1 мес
Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра новых медицинских технологий, Москва	Врачи лечебных специальностей	16.04–29.05	1,5 мес
Эндопротезирование	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра травматологии и ортопедии, Москва	Травматологи-ортопеды	29.03–25.04	1 мес
Ультразвуковая диагностика повреждений суставов	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра травматологии и ортопедии, Москва	Врачи лечебных специальностей	02.04–29.05	2 мес
Заболевания и повреждения позвоночника	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра травматологии и ортопедии, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.04–30.04	1 мес
Фтизиатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра фтизиатрии и торакальной хирургии, Москва	Фтизиатры	19.04–17.06	1 мес
Хирургия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра хирургии, Москва	Хирурги	18.03–14.05	2 мес
Гепатопанкреато-билиарная хирургия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра хирургии, Москва	Врачи лечебных специальностей	19.03–15.04	1 мес
Эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Эндокринологи	01.04–28.05	2 мес
Рентгенология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета, Москва	Рентгенологи	08.04–21.05	1,5 мес
Диагностика и лечение болезней органов пищеварения	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	15.03–04.04	1 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Ультразвуковая диагностика в урологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра урологии лечебного факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	20.03–16.04	1 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	01.04–14.05	1,5 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	08.04–21.05	1,5 мес
Диагностика и интенсивная помощь при острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии л/ф, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	08.04–06.05	1 мес
Фармакотерапия в гастроэнтерологии	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.04–30.04	1 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	01.04 – 27.04	1 мес
Амбулаторно-поликлиническая помощь инфекционным больным	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей	18.03–13.04	1 мес
Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей, стоматологи	15.04–14.05	1 мес
Клиническая ЭКГ	МГМСУ, кафедра кардиологии ФПДО, Москва	Врачи функциональной диагностики, СМП, кардиологи	18.03–14.05	2 мес
Вопросы кардиологии	МГМСУ, кафедра кардиологии ФПДО, Москва	Кардиологи	18.03–14.05	2 мес
Клиническая лабораторная диагностика	МГМСУ, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПДО, Москва	Врачи клинической лабораторной диагностики	25.03–20.04	1 мес
Клиническая фармакология лекарственных препаратов	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи СМП и врачи лечебных специальностей профильных учреждений	29.03–25.04	1 мес
Актуальные вопросы неврологии	МГМСУ, кафедра нервных болезней л/ф, Москва	Неврологи	15.04–11.06	2 мес
Неврогенные головные боли и болевые синдромы лица	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Неврологи и врачи лечебных специальностей	03.04–30.04	1 мес
Поражения почек в практике терапевта	МГМСУ, кафедра нефрологии ФПДО, Москва	Терапевты, кардиологи, эндокринологи, урологи	08.04–21.05	1,5 мес
Нефрологические аспекты трансплантации почки	МГМСУ, кафедра нефрологии ФПДО, Москва	Нефрологи, трансплантологи	01.04–27.04	1 мес
Клиническая ринология	МГМСУ, кафедра оториноларингологии ФПДО, Москва	Оториноларингологии, стоматологи	12.04–25.04	1 мес
Общая офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФПДО, Москва	Офтальмологи	08.04–06.05	1 мес
Актуальные вопросы клинической онкологии	МГМСУ, кафедра онкологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	18.03–13.04	1 мес
Онкология	МГМСУ, кафедра онкологии ФПДО, Москва	Онкологи	15.04–14.05	1 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	04.04–17.05	1,5 мес
Пульмонология	МГМСУ, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	02.04–29.04	1 мес
Диагностика и лечение болезней суставов	МГМСУ, кафедра ревматологии ФПДО, Москва	Врачи лечебных специальностей	18.03–13.04	1 мес
Физиотерапия в системе медицинской реабилитации	МГМСУ, кафедра восстановительной медицины л/ф, Москва	Физиотерапевты	25.03–20.04	1 мес
Актуальные вопросы стоматологии	МГМСУ, кафедра стоматологии общей практики ФПДО, Москва	Стоматологи общей практики	01.04–27.04	1 мес
Анестезиология и реаниматология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	01.04–26.04	1 мес

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Интенсивная терапия в педиатрии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФУВ, Москва	Анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, педиатры, хирурги, инфекционисты	25.03–19.04	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ (сертификационный цикл)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии ФУВ, Москва	Кардиологи	08.04–17.05	1 мес
Подологические методы лечения болезней ногтей и кожи стоп	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кожных болезней и косметологии ФУВ, Москва	Дерматовенерологи, клинические микологи	15.04–26.04	0,5 мес
Оториноларингология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра оториноларингологии ФУВ, Москва	Оториноларингологи	08.04–07.05	1 мес
Акушерство и гинекология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии ПФ, Москва	Акушеры-гинекологи	18.03–26.04	1 мес
Неотложные состояния в педиатрии	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра поликлинической и неотложной педиатрии, скорой медицинской помощи ПФ, Москва	Педиатры детских поликлиник	25.03–05.04	0,5 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	18.03–13.04	1 мес
Клиническая электрокардиография и другие неинвазивные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (с освоением методов суточного мониторинга ЭКГ и АД)	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи функциональной диагностики ЛПУ	27.03–23.04	1 мес
Аллергология и иммунология	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	02.04–29.04	1 мес
Актуальные вопросы пульмонологии	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.04–31.05	1 мес



К XX РОССИЙСКОМУ НАЦИОНАЛЬНОМУ КОНГРЕССУ «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» ВЫЙДЕТ В СВЕТ XIV ВЫПУСК ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА).



Издание содержит рекомендации по рациональному применению лекарственных средств (ЛС) в терапии наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов, а также основную информацию о препаратах отечественного и зарубежного производства (международные непатентованные наименования и торговые названия, показания к применению, противопоказания, побочные эффекты, формы выпуска и др.). Информация структурирована по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается (в соответствии с «Государственным реестром лекарственных средств»); включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых истекла.

В приложениях приведены обновленные сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их использования при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, рассмотрены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, даны алгоритмы рационального лечения пневмонии, анемии, представлена информация по фармакоэпидемиологии, фармакоэкономике и фармаконадзору.

Все главы дополнены ссылками на интернет-ресурсы российских и англоязычных ассоциаций, научно-практических обществ и общественных организаций специалистов. Это позволяет получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Руководство прежде всего ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также врачей различных специальностей, организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов. Использование формулярной системы в практической работе позволит врачу сделать правильный выбор ЛС, повысить эффективность терапии и профилактики заболеваний.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств войдет в комплект официальных документов Юбилейного XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

По вопросам приобретения обращаться по адресу:
109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»
Тел./факс: +7(499) 267-50-04
E-mail: stend@medlife.ru
Форма заявки на приобретение и квитанция на оплату будут размещены на сайте www.medlife.ru

Реклама 16+

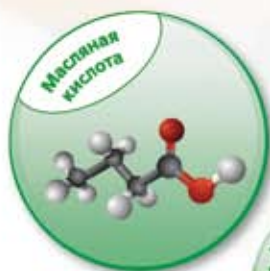
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипополипидемическим действием



- ✓ уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)
- ✓ лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие
- ✓ непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



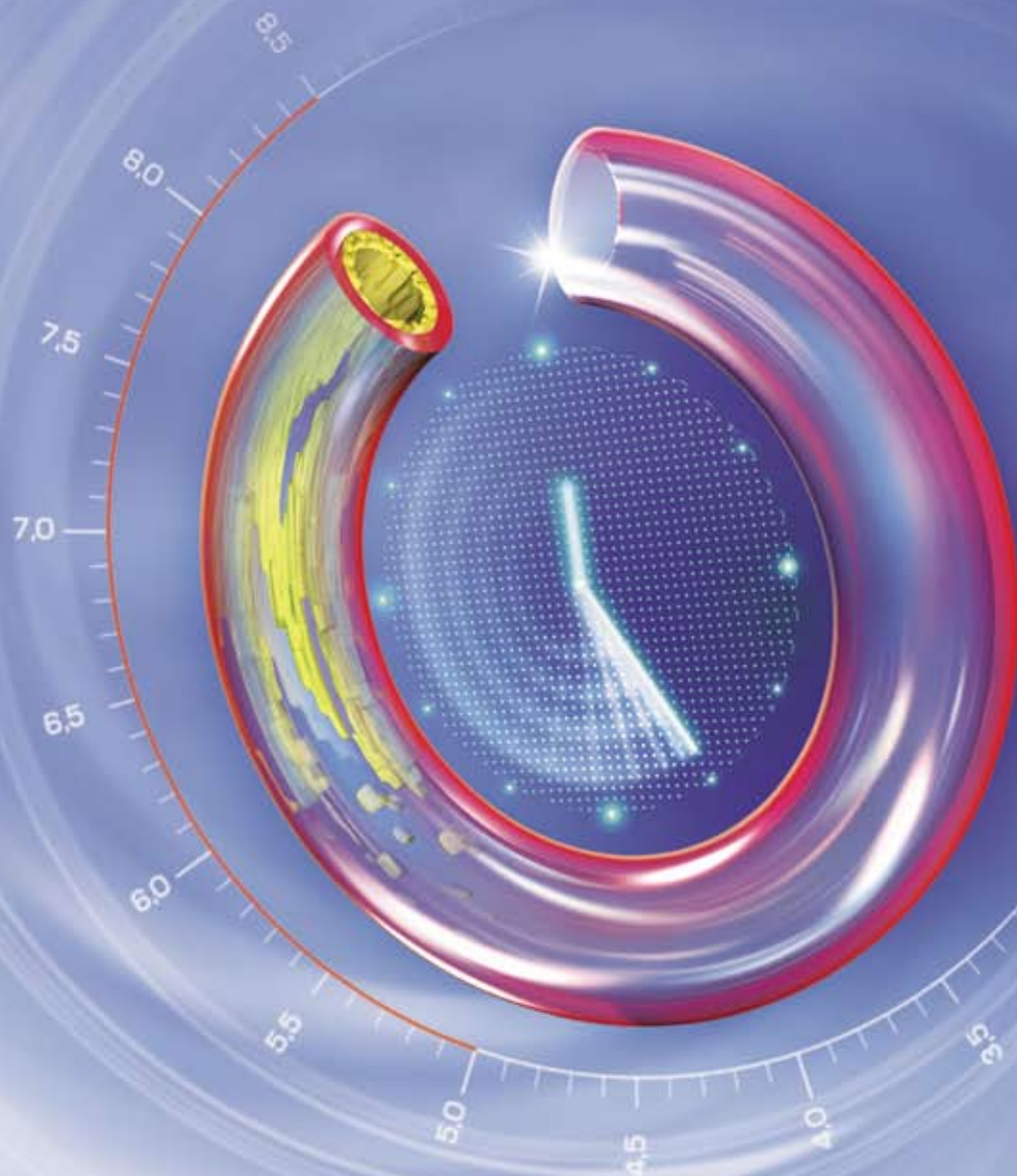
Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Статин
последнего поколения
стал доступней!

МЕРТЕНИЛ®

РОЗУВАСТАТИН



- Быстрая коррекция уровня липидов
- Полный спектр дозировок – 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг
- 30 таблеток в упаковке

**Верни чистоту
сосудам!**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56; www.g-richter.ru

РЕКЛАМА



ЛСР-000278/10-250110