

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 3 2015

Симпозиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Индуцированные гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом
- Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете 2-го типа
- Нарушения полового созревания
- Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа
- Гиперандрогения

Коллоквиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Заболевания молочных желез
- Эктопия шейки матки на фоне вируса папилломы человека
- Недоношенная беременность
- Роль магния в жизни женщины
- Замершая беременность

Актуальная тема

• Ревматоидный артрит • Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани • Современная антиагрегантная терапия • Адъювантная антихеликобактерная терапия • Инфекция мочевых путей • Головная боль напряжения

Клиническая фармакология

• Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479



ЦИСТИТ... ПОД КОНТРОЛЕМ!

Узнайте больше
на сайте
www.cistitanet.ru



- 9 активных растительных компонентов
- Противовоспалительное и спазмолитическое действие
- Уникальная форма выпуска — паста*

*grls.rosminzdrav.ru по состоянию на 16.09.2014 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Medical Journal Лечащий Врач

№3 март 2015

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

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

Алина Иглина

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Россия, 127254, Москва, ул. Руставели,

д. 12а, стр. 2.

© 2015 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Редакционные материалы подготовлены

ЗАО «Журнал Мир ПК»

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,

Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 12 раз в год.

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



Уважаемые коллеги!

В начале весны есть праздник, который любят все, — это Международный женский день 8 Марта. Всем женщинам — врачам, медсестрам, санитаркам — мы говорим: «Спасибо за ваш труд! Здоровья вам, побольше улыбок и радостных дней!»

*С уважением,
коллектив журнала «Лечащий Врач»*



Лечащий Врач

Medical Journal

Март 2015, № 3

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Коллоквиум

Colloquium



Достижения, события, факты	6
Achievements, developments, facts	6
Варианты индуцированных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом на помповой инсулинотерапии/ А. В. Попович, А. В. Витебская, Е. А. Пронина	10
Variants of states provoked by hypoglycemia in patients suffering from diabetes mellitus on pump insulinotherapy/ A. V. Popovich, A. V. Vitebskaya, E. A. Pronina	10
Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: баланс пользы и вреда/ И. В. Друк, Г. И. Нечаева, О. Ю. Кореннова, Е. А. Ряполова	15
Reduction of cardiovascular risks with type 2 diabetes: balance of positive and negative/ I. V. Druk, G. I. Nechaeva, O. Yu. Korennova, E. A. Ryapolova	15
Органические причины нарушения полового созревания у подростков (часть 1)/ В. В. Смирнов, А. А. Накула	22
Organic disorders of sexual differentiation and puberty in teenagers (part 1)/ V. V. Smirnov, A. A. Nakula	22
Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения/ М. Ф. Калашникова, И. Б. Бондарева, Н. В. Лиходей	27
Commitment to the treatment in 2nd type diabetes mellitus: definition of the notion, modern methods of the treatment assessment by the patients/ M. F. Kalashnikova, I. B. Bondareva, N. V. Likhodey	27
Исследование стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гиперандрогенией/ Л. И. Великанова, Н. В. Ворохобина, М. В. Татарина	34
The investigation of steroid profiles of patients with hyperandrogenism by gas chromatography-mass spectrometry/ L. I. Velikanova, N. V. Vorohobina, M. V. Tatarinova	34
Под стекло	38
Under the glass	39
Заболевания молочных желез в практике акушера-гинеколога/ Ч. К. Мустафин	40
Mammal gland diseases in practice of obstetrician-gynecologist/ Ch. K. Mustafin	40
Диагностика, современные принципы лечения эктопии шейки матки на фоне вируса папилломы человека у пациенток Республики Мордовия/ Н. А. Андреева, А. С. Нечайкин, О. В. Коблова	46
Diagnostics, modern principles of treatment of cervical ectopia against the backdrop of human papillomavirus in women Republic of Mordovia/ N. A. Andreeva, A. S. Nechaikin, O. V. Koblova	46
Закономерности изменений коагуляционного потенциала крови при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек/ Л. И. Дятлова, Н. П. Чеснокова, Е. В. Понукалина, И. Е. Рогожина, Т. Н. Глухова	50

Актуальная тема

Topical theme

Patterns of changes of blood coagulation potential during pregnancy complicated premature rupture of membranes/ L. I. Dyatlova, N. P. Chesnokova, E. V. Ponukalina, I. E. Rogozhina, T. N. Glukhova	50
Роль магния в жизни женщины/ А. З. Хашукоева, С. А. Хлынова, З. З. Хашукоева, Л. А. Карелина	54
Meaning of magnesium in woman's life/ A. Z. Hashukoeva, S. A. Khlynova, Z. Z. Hashukoeva, L. A. Karelina	54
Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ ЭКО и ПЭ/ Е. Б. Рудакова, Л. Ю. Замаховская, Т. В. Стрижова, О. Б. Трубникова, Л. В. Татарина, Ю. Б. Дьякова	58
Missed miscarriage as actual problem of clinical reproductology in IVF and ET programs/ E. B. Rudakova, L. Yu. Zamakhovskaya, T. V. Strizhova, O. B. Trubnikova, L. V. Tatarina, Yu. B. Dyakova	58
Оценка данных компьютерной томографии легких у больных ревматоидным артритом с и без интерстициального поражения легких и изучение взаимосвязи выявленных изменений с прогрессированием деструкции суставов/ Д. В. Бестаев, Л. А. Божьева	63
Assessment of pulmonary computer tomography data in patients suffering from rheumatoid arthritis with and without interstitial pulmonary affection and study of interconnection between the revealed changes and progressing of joint destruction/ D. V. Bestaev, L. A. Bozhyeva	63
Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии/ Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева, М. А. Ливзан, Ю. С. Цикунова, В. А. Гудилин, М. Ю. Рожкова	67
Nutritional insufficiency in patients with connective tissue dysplasia: meaning of postprandial haemodynamic disorders, approaches to the therapy/ E. A. Lyalyukova, G. I. Nechaeva, M. A. Livzan, Yu. S. Tsikunova, V. A. Gudilin, M. Yu. Rozhkova	67
Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях/ Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина, Н. И. Фисун	72
Modern antiplatelet therapy: role of ticagrelor in clinical prescriptions/ G. I. Nechaeva, O. V. Drokina, N. I. Fisun	72
Новые возможности адъювантной антихеликобактерной терапии/ Е. Ю. Плотникова, В. Н. Золотухина, О. А. Краснов	76
New opportunities of adjuvant anti-helicobacter therapy/ E. Yu. Plotnikova, V. N. Zolotukhina, O. A. Krasnov	76
Инфекция мочевых путей и роль фитопрепаратов в ее комплексной терапии/ А. В. Малкоч, Н. Н. Филатова	82
Urinary tract infection and meaning of phyto-preparations in its complex therapy/ A. V. Malkoch, N. N. Filatova	82
Ведение пациентов с головной болью напряжения в повседневной практике/ Г. Р. Табеева	86
Management of patients with tension type headache in daily clinical practice/ G. R. Tabeeva	86
Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!». Новосибирск, 11 декабря 2014 г./ Р. С. Козлов, Л. В. Гудкова, Л. Н. Игишева, И. И. Климова, Л. М. Куделя, Р. Н. Лучинина, Ф. К. Манеров, Ю. С. Пинегина, Т. А. Протасова, Н. И. Романенко, А. В. Теплов, О. В. Тобышкина, Г. М. Филиппова, Н. И. Хохлова, Г. М. Чернявская	91
Summit resolution for specialists in antibacterial therapy: «Less words, more action!»/ R. S. Kozlov, L. V. Gudkova, I. N. Igisheva, I. I. Klimova, L. M. Kudelya, R. N. Luchinina, F. K. Manerov, Yu. S. Pinegina, T. A. Protasova, N. I. Romanenko, A. V. Teplov, O. V. Tobyshkina, G. M. Filippova, N. I. Khokhlova, G. M. Chernyavskaya	91
Последипломное образование	96
Postgraduate education	96

Клиническая фармакология

Clinical pharmacology

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов/ A. A. Baranov**, 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/ N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев/ V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов/ I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь/ I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина/ N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova**, 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/ E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг/ G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник/ V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков/ G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, академик РАЕ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

- М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер/ S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина/ G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе/ N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова/ E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин/ Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан/ M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик/ G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров/ M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов/ A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

Не забудь выписать любимый журнал



Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Мобильная версия



Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (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 начиная с ЛВ 03 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 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	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (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 начиная с ЛВ 03 (наименование платежа) Форма № ПД-4 _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 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 _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 30 июня 2015 г.

16+

Реклама

Ведущие медицинские эксперты обсудили в Москве проблемы лечения кашля у детей

В Москве состоялся XVIII Конгресс педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», а также IV Евразийский форум по редким болезням и V форум детских медицинских сестер. В рамках конгресса эксперты обсудили вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики; высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста.

Особое внимание было уделено проблеме эффективного лечения детского кашля как наиболее часто встречающегося проявления гриппа и ОРВИ. По оценкам специалистов, в последнее время наблюдается существенный эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ.

В рамках конгресса состоялся симпозиум «Известный муколитик в педиатрии: от редких болезней до повседневной практики», посвященный одному из наиболее изученных и широко применяемых муколитических средств — ацетилцистеину и его применению при кашле у детей.

Благодаря уменьшению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта, ацетилцистеин снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов, достоверно уменьшая частоту инфекционных осложнений ОРВИ у детей.

Экспертами по данной проблематике выступили ведущие российские и зарубежные пульмонологи-педиатры, в частности: директор департамента пульмонологии и бронхиальной медицины Клиники Касселя (Северный Гессен, Германия), профессор, доктор Адриан Гиллис-сен, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей (НЦЗД), д.м.н., профессор О.И. Симонова, профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова д.м.н., профессор И.В. Давыдова, зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова д.м.н., профессор Л.А. Харитонов и доцент кафедры педиатрии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, к.м.н. С.В. Зайцева. Специалисты отметили проблему постановки корректного диагноза и определения вида кашля у ребенка как один из ключевых факторов эффективной терапии. Например, в дифференциальной диагностике остро возникшего кашля важно убедиться, вызван ли он инфекцией или другими причинами.

«Наиболее эффективным методом лечения кашля с образованием вязкой мокроты является применение муколитических средств. Ацетилцистеин считается одним из наиболее активных, часто используемых и изученных муколитиков, а также обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Особенность муколитиков заключается в том, что они разжижают мокроту, практически не увеличивая ее в объеме», — комментирует профессор А. Гиллис-сен.

Механизм действия ацетилцистеина основан на эффекте разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеинов, способствует уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из дыхательных путей.

Благодаря уменьшению вязкости мокроты и увеличению мукоцилиарного транспорта, ацетилцистеин снижает адгезию бактерий на эпителиальных клетках слизистой оболочки бронхов, достоверно уменьшая частоту инфекционных осложнений ОРВИ у детей.

Помимо прямого муколитического действия, представленный сироп обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, что способствует сокращению продолжительности заболевания.

Систематический обзор исследований за период более 40 лет показал, что ацетилцистеин обладает выраженным эффектом и высоким профилем безопасности у детей старше двух лет. Однако при назначении препарата, в том числе в виде сиропа, следует помнить, что для нормального откашливания мокроты ребенок должен выпивать в течение дня достаточное количество жидкости (в виде воды для питья, теплого чая, первых блюд). Кроме того, муколитические средства не следу-

ет применять непосредственно перед сном, так как в положении лежа начинается активное отхождение мокроты, ребенок начинает кашлять и не может заснуть.

Эксперты обсудили проблемы, связанные с внедрением параллельного импорта и принудительного лицензирования

В Москве прошла 3-я Ежегодная конференция Института Адама Смита «Регуляторно-правовые аспекты деятельности фармкомпаний в России». Доклады, представленные в рамках сессии «Актуальные вопросы, связанные с защитой интеллектуальных прав в области фармацевтики», вызвали живой интерес, большое количество вопросов и комментариев участников. Особенное внимание вызывали мировой и российский опыт в области защиты интеллектуальных прав, а также судебная практика в данной сфере.

В сессии приняли участие И.Иванищева, директор юридического отдела компании «АстраЗенека Россия и Евразия», Е.Данилова, менеджер по работе с государственными органами компании «АстраЗенека Россия», Л.Данилова, директор юридического отдела компании «Пфайзер», Н.Золотых, генеральный директор компании патентных поверенных «Транстехнология», патентный поверенный России № 484, а также П.Кабардин, юрист компании «Мерц Фарма». Модератором сессии выступила Л.Матвеева, директор по правовым вопросам и контролю за политиками группы компаний «Новартис».

Тема защиты интеллектуальных прав крайне актуальна на сегодняшний день для всей фармацевтической отрасли, причем не только для международных, но и для российских производителей. Огромное количество вопросов вызывает обсуждение возможности введения параллельного импорта лекарственных средств и принудительного лицензирования.

«Параллельный импорт в отсутствие надлежащего регулирования может быть опасен, прежде всего, для пациентов. Разрешение на использование данной практики способствует повышению риска контрафакта лекарственных препаратов, а также неправильного хранения и перевозки ЛС, что является критичным для сохранения эффективности и безопасности фармацевтической продукции. В результате мы, как компания, не сможем отвечать за качество препаратов, так как утратим полноценный контроль за товаропроводящей цепочкой», — заметила Е.Данилова.

Наталья Золотых также подчеркнула, что данная мера позволит снизить цену на препараты с малой долей вероятности, так как потребует дополнительных расходов на переупаковку и изготовление русифицированной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, а также изменения необходимой нормативной базы для обеспечения фармаконадзора.

Не меньшее количество вопросов вызвала тема принудительного лицензирования лекарственных препаратов.

«Ряд стран мира, например, Таиланд, Индия, Бразилия, имеют опыт точечного применения данной практики в отношении конкретных препаратов либо законодательно предусматривают такую возможность в случае экстраординарной эпидемической обстановки в отношении таких заболеваний, как ВИЧ/СПИД, малярия, туберкулез и других», — подчеркнула И.Иванищева.

Внедрение принудительного лицензирования на лекарственные препараты может повлечь за собой целый ряд рисков по несоответствию качества произведенной таким способом продукции по причине недостатков технологии производства.

Участники сессии также обсудили вопросы защиты данных доклинических и клинических исследований, проблемы нарушения патентной защиты в России, а также возможность совместных проектов между представителями международной и российской фарминдустрии, направленных на повышение доступности лекарственных препаратов для пациентов РФ.



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6 – 10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

• Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека • Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки • Медицина в XXI веке – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни • Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном обучении • Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей • Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека • Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения • Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов • Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины • Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи • Медицина катастроф. Актуальные вопросы • Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи • Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология** (тромбозы и анти тромботическая терапия)
- **Кардиология** (артериальная гипертония)
- **Гастроэнтерология**
- **Эндокринология**
- **Гематология** (клиническая гемостазиология)
- **Педиатрия** (кардиология)
- **Педиатрия** (гастроэнтерология раннего возраста)
- **Педиатрия** (догоспитальная помощь)
- **Педиатрия** (антибактериальная терапия)
- **Педиатрия** (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- **Кардиология**
- **Внутренние болезни**
- **Гастроэнтерология**
- **Стоматология**

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

«НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА»

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

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

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ

СРОКИ ПРИЕМКИ

Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов
Регистрационные карты (приложение 4)
Заявки на участие в Выставке (приложение 6)

до 26. 12. 14
до 15. 12. 14
до 19. 01. 15
до 25. 03. 15
до 07. 03. 15

КОНТАКТЫ:

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

Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат
Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Подведены итоги исследования иммуногенности и безопасности менингококковой вакцины

В Москве в рамках XVIII Конгресса педиатров России состоялся сателлитный симпозиум «Новые возможности профилактики детских инфекций в России», посвященный вопросам профилактики менингококковой инфекции в России. В симпозиуме приняли участие всемирно известные специалисты, включая Л.С. Намазова-Баранову, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора, заместителя директора ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» по научной работе, директора НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ НЦЗД (Москва, Россия), и доктора М.Сафади (Бразилия), международного эксперта в области менингококковой инфекции, руководителя педиатрического факультета Медицинского университета Сан-Паулу.

Участникам симпозиума были представлены результаты исследования, которые показали, что спустя месяц после 2-кратного введения четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины Менактра у 93–99% из 100 детей в возрасте от 9 до 23 месяцев наблюдался высокий уровень антител к менингококковой инфекции. Результаты исследования подтверждают иммуногенность и безопасность вакцины Менактра и соответствуют данным, полученным ранее в других странах для детей аналогичного возраста, что позволяет подать на регистрацию новое возрастное показание для данной вакцины.

Самой эффективной мерой борьбы против менингококковой инфекции является вакцинопрофилактика. В 2014 г. в России зарегистрирована четырехвалентная менингококковая конъюгированная вакцина Менактра против заболеваний, вызываемых менингококками серогрупп А, С, Y и W. В отличие от представленных на российском рынке полисахаридных вакцин, неспособных вызывать развитие Т-клеточного иммунитета у детей до 2 лет, конъюгированная четырехвалентная менингококковая вакцина обеспечивает формирование более выраженного иммунного защитного ответа. Развитие Т-клеточного иммунитета обусловлено химической конъюгацией полисахаридных антигенов с белком-носителем, что обеспечивает продукцию высоких титров антител и формирование иммунологической памяти. Четырехвалентная менингококковая конъюгированная вакцина Менактра имеет существенное преимущество перед полисахаридными вакцинами, однако в настоящее время в России она разрешена к применению у детей от 2 лет и взрослых до 55 лет, что оставляет в зоне риска детей первых двух лет жизни, наиболее подверженных менингококковой инфекции.

Результаты российского клинического исследования позволили подать на регистрацию новое возрастное показание для четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины Менактра с 9 до 23 месяцев с двукратной инъекцией. Регистрация нового возрастного показания ожидается до июня 2015 года.

Предприятие Института им. М. П. Чумакова экспортировало более 1,3 млн доз полиомиелитной вакцины в страны СНГ

В 2014 году Предприятие Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН экспортировало более 1,3 млн доз пероральной полиомиелитной вакцины в страны СНГ. В настоящее время предприятие является крупнейшим производителем и экспортером вакцин в России и за рубежом.

В прошлом году 20 тысяч полиомиелитной вакцины было поставлено в Узбекистан, 25 тысяч в Азербайджан, 384 тысячи вакцины в Белоруссию и более 434 тысяч в Казахстан. По сравнению с 2013 году экспорт препарата в Украину сократился почти в три раза — с 1,5 млн до 472 тысячи доз вакцины.

«За 57-летний период выпуска вакцины от полиомиелита на предприятии было изготовлено и поставлено в органы здравоохранения России и более чем 50 стран мира свыше 7 млрд доз препарата. Можно сказать, что каждый седьмой человек на нашей планете привит нашей

вакциной», — отметил директор Предприятия Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова А.Ишмухаметов.

Полиомиелит является высокоинфекционным заболеванием, вызываемым вирусом. Он поражает нервную систему и за считанные часы может привести к общему параличу. Вирус передается от человека человеку, реже через загрязненную воду или продукты питания и размножается в кишечнике. Чаще полиомиелит поражает детей в возрасте до 5 лет.

Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН занимается разработкой и внедрением в производство живой и инактивированной полиомиелитной вакцины. В 2002 году Всемирная организация здравоохранения наградила предприятие сертификатом и памятным знаком «За большой вклад в ликвидацию полиомиелита в России и в Европейском регионе».

Ветеранов защитят от пневмококковой инфекции

В 2015 г. наша страна и весь мир празднуют 70-летие Победы в Великой Отечественной войне. Отмечая столь значительную дату, мы стараемся уделить особое внимание ветеранам ВОВ. И забота об их здоровье и благополучии — самое малое, что мы можем сделать в благодарность за тот подвиг, который они совершили. В честь 70-летия Победы в ряде регионов России проводится бесплатная иммунизация ветеранов против пневмококковой инфекции.

Пневмококковая инфекция становится причиной большинства тяжелых случаев пневмонии, сепсиса, менингита и отитов, особенно опасна для тех, у кого по тем или иным причинам ослаблен иммунитет. В РФ пневмониями занимают 1-е место среди причин летальности от инфекционных болезней и 6-е — среди всех причин летальности. В группе высокого риска находится и старшее поколение, чей иммунитет в силу возраста часто не справляется с инфекцией. Пожилые пациенты с пневмонией имеют в 3–5 раз более высокий риск развития летального исхода от пневмонии и ее осложнений, чем пациенты молодого возраста. Немаловажно, что повышенный риск смертельного исхода у пациентов, перенесших внебольничную пневмонию (ВП), сохраняется длительно и после выздоровления. Специалисты отмечают, что у пневмококка все быстрее вырабатывается устойчивость к антибиотикам. Поэтому вакцинация — единственный способ существенно повлиять на заболеваемость. В нашей стране особое внимание уделяется защите от этой инфекции детей до двух лет — вакцинация против пневмококка внесена в Национальный календарь профилактических прививок — и защите пациентов групп риска, в том числе пожилых людей — прививка внесена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

В рамках подготовки к празднованию 70-й годовщины Победы в ряде регионов страны уже стартовали проекты по защите ветеранов войны от пневмококковой инфекции.

Первыми субъектами РФ, которые выступили с инициативой иммунизации ветеранов, стали Мордовия и Чувашия. За счет региональных бюджетов закуплено более 1000 доз, которые распределены по лечебным учреждениям республик, в геронтологический центр и госпиталь для ветеранов ВОВ. Бесплатная вакцинация началась в ноябре 2014 и продолжится в 2015 году.

В Санкт-Петербурге программа по профилактике пневмококковой инфекции проводится как в рамках диспансеризации ветеранов, так и как самостоятельная программа, направленная на поддержание здоровья ветеранов ВОВ, жителей блокадного Ленинграда и приравненных к ним лиц как особой категории граждан, нуждающихся в государственной поддержке и опеке. В ряде районов активная иммунизация ветеранов от пневмококковой инфекции уже ведется. В марте 2015 г. к программе присоединятся другие районы Санкт-Петербурга. Ветераны могут обратиться в свою поликлинику и бесплатно получить вакцину против пневмококковой инфекции в течение всего 2015 года.

Программы по иммунизации ветеранов проходят и в других регионах. Например, в Свердловской области, в городе Ревда, вакцинация ветеранов начнется в марте 2015 года, вакцина уже закуплена.

Иберогаст®



**Уникальный¹ растительный
нормокинетик с клинически доказанной
эффективностью (класс 1A²) для
многоцелевой терапии синдрома
раздражённого кишечника³**

Благодаря направленному действию
на гладкую мускулатуру
ЖКТ Иберогаст®:

❧ **расслабляет и/или тонизирует
участки кишечника
с нарушенной моторикой**

❧ **уменьшает основные
симптомы СРК –
спастические боли,
чередование запоров
и диареи⁴**

❧ **начинает действовать
уже через 15 минут⁵**



Реклама.

L.RU.CC.07.2014.0459

1. Единственный лекарственный препарат, содержащий данные растительные экстракты. По данным Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 5 мая 2014 г.

2. ЖКТ – Телекс. 60. Издание DGVS 2005 - Фитофармакология в гастроэнтерологии: что является валидным? Симпозиум 15 сентября 2005 года, газета «Гастроэнтерология» 12: 2005

3. Klein-Galczinsky C, Sassini I. Наблюдательное исследование переносимости и эффективности Иберогаст® в лечении синдрома раздраженного кишечника. Фитотерапия в преддверии нового тысячелетия (абстракты) 1999, 125: (стр. 25)

4. Holtmann G, Adam B, Vinson B. – Доказательная медицина и фитотерапия при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника. Систематический анализ проведенных исследований препарата Иберогаст®. Венская медицинская газета 2004, N. 154, 21-22

5. Начало действия и эффективность STW 5 (Иберогаст®) в клинических условиях у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника Bettina R. Vinson, Gerald Holtmann. Vinson 2013 Гастроэнтерология 144_Стр. 682 MO 1881

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИБЕРОГАСТ®

Торговое название Иберогаст® (Iberogast®). **МНН или группировочное название.** Лекарственная форма. Капли для приема внутрь. **Фармакологические свойства.** Фармакодинамика. Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, а также нормализует тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта: способствует устранению спазма без влияния на нормальную перистальтику, а при пониженном тонусе и моторике оказывает тонизирующее, прокинетическое действие. В эксперименте in vitro ингибирует рост 6 подвидов *Helicobacter pylori*. Иберогаст® снижает интенсивность изъязвления слизистой оболочки желудка, секреции соляной кислоты, уменьшает концентрацию лейкотриенов, усиливает продукцию муцинов, повышает концентрацию мукопротективного простагландина E2 в слизистой оболочке желудка. **Показания к применению.** Препарат применяется для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастральной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Детский возраст (до 18 лет) – (из-за недостаточности клинических данных).

Способ применения и дозы. Внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. При появлении побочных реакций необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

Информация для медицинских и фармацевтических работников

ЗАО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.



Варианты индуцированных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом на помповой инсулинотерапии

А. В. Попович

А. В. Витебская¹, кандидат медицинских наук

Е. А. Пронина

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

Резюме. Рассмотрены клинические случаи индуцирования гипогликемических состояний пациентами детского и подросткового возраста с сахарным диабетом с целью употребления продуктов питания, содержащих легкоусвояемые углеводы.

Ключевые слова: дети, подростки, сахарный диабет, инсулиновая помпа, индуцирование гипогликемических состояний.

Abstract. Clinical cases of hypoglycemic states provocation by patients in their childhood and adolescence, suffering from diabetes mellitus, to make it possible to eat products containing digestible carbohydrates, were considered.

Keywords: children, teenagers, diabetes mellitus, insulin pump, provocation of hypoglycemic states.

Гипогликемические состояния — одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета (СД) 1-го типа. Падение уровня сахара в крови ниже

допустимого уровня может приводить к нарушению самочувствия, тремору конечностей, судорогам, потере сознания, а при неоказании своевременной помощи и к смерти. Для купирования данного состояния необходим прием легкоусвояемых углеводов, введение глюкозы и/или контринсулярных гормонов.

Основным критерием тяжести гипогликемических состояний является способность пациента справиться с гипогликемией самостоятельно (легкие гипогликемии) или необходимость посторонней помощи, когда требуется введение глюкагона или растворов глюкозы (тяжелые гипогликемии) [1]. Внедрение

¹ Контактная информация:
dr.vitebskaya@mail.ru

в практическую медицину новейших аналогов инсулинов и современных технологий микродозирования и введения инсулина (инсулиновые помпы) позволяет минимизировать риск развития тяжелых гипогликемических состояний.

Одной из особенностей детско-подросткового периода является индуцирование гипогликемических состояний с целью употребления тех продуктов питания, которые при повышенном уровне гликемии пациентам с СД не рекомендованы. Тем самым, с психологической точки зрения, они оправдывают свое поведение стремлением добиться «желаемых сладостей» в большем количестве [2, 3].

До появления инсулиновых помп детские эндокринологи обычно сталкивались с тайным введением инсулина с помощью шприц-ручек, а при ограничении доступа к ним со стороны взрослых — с помощью инсулиновых шприцов и хитроумных комбинаций игл с картриджами. В последнее десятилетие в связи с бурным внедрением инсулиновых помп в клиническую практику отмечены изменения технических особенностей индуцирования гипогликемических состояний.

Клинический случай 1

Наиболее простым способом индуцирования гипогликемических состояний является введение дополнительных доз инсулина с помощью шприц-ручек на фоне использования помповой инсулинотерапии.

Больная К., 14 лет, поступила в детское эндокринологическое отделение УДКБ с жалобами на нестабильную гликемию с преобладанием гипергликемических состояний преимущественно в утренние часы («феномен утренней зари»), редкие гипогликемические состояния асимптоматического характера с последующими стойкими гипергликемиями, повышенный аппетит, отсутствие менструального цикла, периодическое онемение в ногах. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) соответствовал декомпенсации углеводного обмена — 12,8%.

Из анамнеза известно, что пациентка больна СД 1-го типа на протяжении 12 лет (с 2-летнего возраста). Манифестация заболевания с классическими симптомами. В течение первых 4 лет заболевания получала терапию инсулинами

Актрапид и Протафан, в последующем с целью оптимизации режима питания и улучшения показателей углеводного обмена переведена на аналоги инсулинов НовоРapid и Лантус. Благодаря тщательному родительскому контролю в первые годы отмечалось стабильное течение диабета с компенсацией углеводного обмена (HbA_{1c} от 7,0% до 8%). После достижения девочкой 6-летнего возраста течение заболевания стало принимать лабильный характер, появилась склонность к асимптоматическим гипогликемиям и последующим инсулинорезистентным гипергликемиям. В анамнезе два тяжелых гипогликемических эпизода с потерей сознания в возрасте 7 и 10 лет.

В 13 лет в связи с грубыми погрешностями в диете и режиме питания, ввиду неадекватности вводимых доз инсулина отмечена резкая декомпенсация состояния, что неоднократно приводило к кетоацидозу. В тот же период было зафиксировано отставание физического развития ребенка. По данным выписки, несмотря на относительно невысокий уровень HbA_{1c} 8,4%, были выявлены косвенные признаки тяжелой декомпенсации: гепатомегалия (печень выступает из-под края реберной дуги на 6 см), значительное повышение уровня трансаминаз при отрицательных маркерах гепатита, выраженная дислипидемия (общий холестерин — 9,4 ммоль/л, триглицериды — 3,0 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности — 3,6 ммоль/л). На основании результатов обследования у пациентки был заподозрен синдром Мориака, развивающийся вследствие длительной декомпенсации сахарного диабета и хронической инсулиновой недостаточности. Проводилось симптоматическое лечение гепатопротекторами с положительной динамикой. Тогда же была выявлена диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии (до 135 мг/л при норме до 30 мг/л).

В течение последнего года, со слов пациентки и ее матери, самоконтроль в домашних условиях осуществлялся регулярно. Показатели гликемии записывались 5–8 раз в сутки, но ведение дневника самоконтроля было эпизодическим, и при сопоставлении данных дневника самоконтроля и показателей глюкометра выявлялись явные несо-

ответствия. Школу диабета девочка в сознательном возрасте не посещала, подсчету хлебных единиц была обучена плохо. В домашних условиях, под контролем мамы и эндокринолога по месту жительства, неоднократно проводились попытки коррекции доз инсулина, однако достичь компенсации углеводного обмена на этом фоне не удавалось. На момент поступления в стационар пациентка получала инсулинотерапию (аналоги инсулинов Хумалог и Лантус) в интенсифицированном режиме введения. Суточная доза инсулина составляла 76–84 единиц (1,58–1,75 ед/кг/сутки). При объективном осмотре обращали на себя внимание многочисленные поперечные шрамы в области запястий. Со слов мамы они появились вследствие неоднократных суицидальных попыток на фоне бытовых ссор. В области живота были выявлены очаги гипертрофических липодистрофических изменений подкожно-жировой клетчатки в местах введения инсулина. Живот был увеличен в объеме, по данным перкуссии печень выступала из-под края реберной дуги на 4 см. Половое развитие соответствовало стадии Таннер 5, менструации с 13-летнего возраста, цикл нерегулярный, последняя менструация более чем за 6 месяцев до обращения в стационар.

В ходе проведенного обследования были выявлены множественные осложнения СД: начальные проявления дистальной диабетической полинейропатии, сенсорный тип; диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии; дислипидемия 2б; вторичная аменорея. В условиях отделения отмечались колебания гликемии от 2,5 до 20 ммоль/л. На фоне одинаковых доз инсулина в течение суток отмечалась тенденция как к гипо-, так и к гипергликемическим состояниям. Со слов соседей по палате нарушения в диете носили беспорядочный характер; сама пациентка данные обвинения отрицала.

По инициативе матери пациентки за счет благотворительного фонда была приобретена инсулиновая помпа MiniMed 754, перевод на которую был осуществлен в условиях отделения (аналог инсулина НовоРapid). Проводилась коррекция базально-болюсных доз инсулина под контролем системы суточного монитори-

рования глюкозы (Continuous Glucose Monitoring System, CGMS), в начальный период была отмечена тенденция к нормализации гликемии (показатели от 7,5 до 12 ммоль/л). Однако в последующем, несмотря на проводимые попытки коррекции доз, в течение двух недель достичь компенсации углеводного обмена не удавалось. По данным CGMS графически в различное время суток, в том числе ночью, выявлялись углеводные самопроизвольно снижавшиеся пики, свидетельствовавшие о систематических погрешностях в диете и режиме питания.

Дважды в ночные часы фиксировались гипогликемии до 1,8–2,5 ммоль/л. Со слов соседей по палате на этом фоне клинически у пациентки отмечались легкие судороги в ногах и руках. Данные состояния купировались употреблением легкоусвояемых углеводов. На основании этого были заподозрены индуцированные гипогликемии.

Позднее в матрасе пациентки был обнаружен аналог инсулина ультракороткого действия Хумалог в количестве менее 200 единиц в картридже. В беседе девочка созналась в дополнительном введении инсулина с помощью шприц-ручек, объясняя это нежеланием отказа от употребления большого количества легкоусвояемых углеводов на период подбора базального-болюсных доз. После данного происшествия в условиях отделения произошла демонстративная попытка суицида с резанием вен в области запястий.

С мамой девочки была проведена беседа о необходимости снятия инсулиновой помпы и возврата к введению инсулина в режиме шприц-ручек с целью предотвращения риска развития тяжелых гипогликемических состояний в дальнейшем.

Клинический случай 2

Помимо тайного использования шприц-ручек на фоне помповой инсулинотерапии, зачастую пациенты пытаются манипулировать инсулиновой помпой для достижения гипогликемических состояний. Способы обмана окружающих обычно зависят от возраста ребенка и уровня интеллекта.

Больной Д., 5 лет, совместно с мамой поступил в детское эндокринологическое отделение УДКБ повторно с жалобами на колебания гликемии, со склонностью к гипогликемическим

состояниям в течение суток. Уровень HbA_{1c} — 8,0%.

Из анамнеза известно, что ребенок болен СД 1-го типа в течение года (с 4-летнего возраста). Манифестация заболевания с классическими симптомами, с кетоацидозом. Первоначально получал инсулинотерапию Актрапид и Левемир в интенсифицированном режиме в суточной дозе более 15 ед/сутки (1,0 ед/кг/сутки). В домашних условиях отмечалась стабилизация показателей гликемии и снижение суточной потребности в инсулине до 0,2–0,4 ед/кг/сутки. С целью оптимизации режима дня и питания через два месяца инсулин короткого действия Актрапид был заменен аналогом инсулина ультракороткого действия НовоРапид, что привело к улучшению гликемического профиля и исключению постпрандиальных гипогликемических состояний.

По желанию родителей через полгода после выявления диабета был осуществлен перевод на инсулиновую помпу MiniMed 754 (аналог инсулина НовоРапид) с одновременным контролем уровня гликемии в реальном времени в непрерывном режиме (CGMS). На этом фоне отмечалось улучшение показателей гликемии со снижением суточной потребности в инсулине и склонностью к ночным гипогликемиям. В связи с постоянно проводившимся мониторингом гликемии в режиме «Real time» и наличием у помпы функции автоматического отключения при снижении уровня гликемии ниже установленных значений были нередкими эпизоды отключения системы до 8–10 часов в сутки. Однако в течение суток отмечалась значительная вариабельность гликемического профиля с высокими постпрандиальными пиками. Контроль за гликемией в домашних условиях и детском саду проводился мамой ребенка, которая была максимально ориентирована на компенсацию, имела высокий уровень знаний и комплаентности в вопросах диабета.

Через 4 месяца после установки помпы стали отмечаться эпизоды труднокупируемых гипогликемических состояний. По данным «истории болюса» фиксировалось предшествовавшее этому «самопроизвольное» введение инсулина в количестве от 2,5 до 5,8 ед. Для сравнения, в этот период времени среднесуточная потребность в инсулине в целом

не превышала 8 ед. Случайное введение инсулина мамой ребенка было исключено. Мама пациента обсуждала данные эпизоды введения инсулина с представителями компании-производителя помпы, было выдвинуто предположение, что «самопроизвольное» введение инсулина может быть следствием производственного брака системы. Помпа была заменена по гарантии. Однако после замены системы, в условиях отделения в период сна ребенка вновь было однократно зафиксировано введение инсулина в дозе 4,5 ед. При этом во всех случаях клавиатура помпы была заблокирована, и, со слов мамы, мальчик доступа к меню не имел. Все эпизоды гипогликемии купировались большим количеством легкоусвояемых углеводов.

На основании этого были заподозрены индуцированные гипогликемические состояния. В первоначальном разговоре мальчик данные обвинения отрицал, ссылаясь на неумение обращаться с помпой. Однако позднее, под угрозой перевода на шприц-ручки, ребенок признался в том, что первоначально данные манипуляции проводились с целью снятия симптомов гипергликемий и головных болей, развивавшихся на их фоне. В дальнейшем мальчик заметил, что таким образом можно получить неограниченное количество легкоусвояемых углеводов. Дозы инсулина набирались в случайном порядке. С ребенком была проведена беседа. В последующем данных эпизодов не отмечалось.

Клинический случай 3

В связи с необходимостью скрывать свои манипуляции от родителей пациенты на помповой инсулинотерапии более старшего возраста в зависимости от технических особенностей помпы могут стараться искажать данные «истории болюса».

Пациент С., 17 лет, на протяжении нескольких лет получал инсулинотерапию в режиме инсулиновой помпы первого поколения MiniMed 712, с использованием ультракороткого инсулина. Из анамнеза известно, что ребенок болен СД 1-го типа с 7-летнего возраста. Манифестация заболевания с классическими симптомами. В течение первого года от начала заболевания находился на интенсифицированной схеме введения

инсулинов Актрапид и Протафан, а в дальнейшем — аналогов инсулина НовоРapid и Левемир. В возрасте 10 лет впервые был переведен на инсулиновую помпу Paradigma 712 (аналог инсулина НовоРapid), однако по причине дискомфорта и неудобства в использовании через полгода по желанию пациента была возобновлена инсулиноterapia в режиме шприц-ручек (аналоги инсулина НовоРapid, Левемир). Вторая попытка перевода на инсулиновую помпу также завершилась неудачно, когда в возрасте 12 лет пациент в состоянии кетоацидоза был госпитализирован в реанимационное отделение, где было зафиксировано отсутствие введения болюсных доз инсулина на протяжении более чем недели. Данные действия мальчик объяснить не мог. По согласованию с родителями вновь был осуществлен перевод на интенсифицированную схему введения. В последующем, в возрасте 15 лет, по желанию самого ребенка, осуществлена очередная попытка перевода на инсулиноterapia в режиме помпы. Уровень HbA_{1c} до перевода — 10,4%. Через полгода отмечена тенденция к стабилизации показателей гликемии (HbA_{1c} 7,8%) и склонность к частым гипогликемическим состояниям. Для контроляного обследования мальчик был госпитализирован в стационар. В условиях отделения, при достаточном питании отмечались эпизоды гипогликемий до 2,5–3,8 ммоль/л, данные состояния мальчик клинически не ощущал. На этом фоне проводилась коррекция базально-болюсных доз инсулина с тенденцией к снижению суточной потребности, однако гипогликемические состояния сохранялись преимущественно в дневные и вечерние часы.

В личной беседе пациент регулярно «путался» в данных о количестве потребляемых углеводов (слова пациента не соответствовали записям в дневнике самоконтроля). При проведении очередной смены инфузионной системы совместно с лечащим врачом было зафиксировано наличие неконтролируемых дополнительных введений инсулина с помощью функции «Fix Prime» (функция промывки и заправки инфузионной системы, данные не фиксируются в «истории болюса»; в более поздних моделях помп данной компании

вышеупомянутую функцию самостоятельно использовать невозможно).

В дальнейшем мальчик признался, что проводил данные манипуляции регулярно в домашних условиях с целью неконтролируемого родителями употребления продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы.

Клинический случай 4

Иногда родители пациентов по каким-либо причинам также могут индуцировать гипогликемические состояния у детей.

Пациентка М., 5,5 лет, поступила в детское эндокринологическое отделение УДКБ с жалобами на нестабильные показатели гликемии. Из анамнеза известно, что девочка больна СД 1-го типа с 1,5 лет (в течение 4 лет). Манифестация заболевания с классическими симптомами. Периода «медового месяца» отмечено не было. В течение первых полутора лет заболевания отмечались эпизоды неоднократных декомпенсаций углеводного обмена с кетоацидотическими комами, обусловленные неадекватными дозами инсулина либо полной отменой инсулиноtherapy в течение нескольких дней (три госпитализации в различные стационары по поводу кетоацидоза). В периоды относительной компенсации заболевания суточная потребность в инсулине составляла более 1 ед/кг/сутки.

При очередной госпитализации в состоянии тяжелого кетоацидоза по решению консилиума был осуществлен перевод девочки на инсулиноterapia в режиме помпы MiniMed 722 (аналог инсулина Хумалог). На этом фоне была отмечена относительная компенсация углеводного обмена, с улучшением среднесуточных показателей гликемии, снижением уровня HbA_{1c} с 18,2% (до перевода на помпу) до 5,8–7,0% (после перевода).

На момент госпитализации в возрасте 5,5 лет у девочки выявлено ожирение (рост 121 см (SDS роста +2,58) соответствует высокоростности, вес 32 кг (индекс массы тела 21,86 кг/м² (SDS +2,98) соответствует ожирению 2-й степени). В разговоре с мамой было установлено, что полноценного сбалансированного питания девочка не получает. Суточный рацион ребенка представлен, за редким исключением, легкоусвояемыми угле-

водами: печенье, вафли, соки, молоко с сахаром, шоколад, бананы, виноград, сосиски и т. п. Уровень HbA_{1c} при поступлении — 7,3%.

Подача инсулина осуществлялась в базально-болюсном режиме помпой MiniMed 722 (аналог инсулина ультракороткого действия Хумалог). Обращала на себя внимание необычно большая среднесуточная потребность в инсулине — 44–50 ед/сутки (1,4–1,5 ед/кг/сутки). Болюсные дозы в основные приемы пищи соответствовали 12–15 ед, вводились методом «двойной волны». Попыток снижения базально-болюсных доз инсулина никогда не предпринималось.

При анализе «дневников самоконтроля» и данных системы суточного мониторингирования глюкозы обращали на себя внимание частые (до 3–4 раз в сутки) асимптоматические гипогликемические состояния (показатели гликемии до 1,8 ммоль/л), с последующими инсулинорезистентными гипергликемиями. Выявлявшиеся гипогликемии обычно имели постпрандиальный характер, а после их купирования мама пациентки отключала подачу базальных доз инсулина.

В первые годы заболевания девочки мама долгое время не верила в наличие СД и не могла с этим смириться, следствием чего был низкий уровень знаний о диабете и крайне недостаточный уровень комплаентности, несмотря на неоднократно проводившееся обучение. В дальнейшем, когда она осознала тяжесть последствий кетоацидотических состояний, неоднократно развивавшихся у ребенка, мама стала стараться предотвратить любые постпрандиальные подъемы гликемии, что стало причиной ежедневных повторных гипогликемий. Мама ребенка была ориентирована на слишком низкие целевые показатели уровня глюкозы в дневные часы до 4,5–5,5 ммоль/л. Кроме этого, учитывая конфликтную ситуацию в семье (длительный бракоразводный процесс), она боялась, что отец ребенка может лишить ее родительских прав, если у девочки будут фиксироваться высокие уровни гликемии.

С мамой была проведена беседа о необходимости коррекции доз инсулина и снижения количества гипогликемий с целью предотвращения осложнений СД (гипогликеми-

ческого поражения головного мозга). Проводимая коррекция базально-болюсных доз инсулина, направленная на снижение суточной потребности в инсулине, привела к снижению количества гипогликемий.

На основании данных клинических случаев стоит отметить избирательность детей и подростков в изыскании возможностей и способов введения инсулина для достижения своих целей, даже при условии максимального улучшения качества жизни после перевода на инсулинотерапию в режиме инсулиновой помпы и, как казалось бы, при полном исключении путей для таких манипуляций.

В большинстве случаев мотивами для такого поведения становятся социальные, ситуационные и характерологические особенности пациентов. При анализе возможных причин «индуцированных гипогликемий» можно выделить следующие:

1) постоянный повышенный аппетит у подростков с некомпенсированным углеводным обменом и, как выход, возможность «безнаказанного» нарушения диеты с употреблением

«желаемых сладостей» на фоне гипогликемических состояний;

2) попытка самостоятельной компенсации общего состояния без значимого положительного эффекта ввиду низкого уровня знаний пациента в вопросах диабета;

3) стремление привлечь внимание взрослых к своим проблемам и своей личности в социально неблагополучных семьях;

4) желание улучшить психологический климат в семье, благодаря созданию ложной видимости «компенсированного» состояния и появления у родителей надежды на выздоровление;

5) получение специфических эйфорических ощущений от частых гипогликемических состояний [2, 3].

Нередко все эти причины сочетаются, формируя замкнутый круг, что не дает детям и подросткам найти выход из сложившейся ситуации. Необходимо подчеркнуть, что само по себе наличие помпы не решает проблемы индуцированных гипогликемий, а требует дополнительного обучения и высокого уровня комплаентности со стороны

детей и взрослых. Большинство родителей первоначально резко негативно воспринимает информацию о причинах гипогликемических состояний, отрицая их индуцированный характер. Однако многократные беседы и повторное обучение в «школе самоконтроля», а также согласованные совместные действия в вопросах самоконтроля с участием детей, их родителей и лечащего врача со временем приводят к улучшению компенсации СД, что позволяет в дальнейшем снизить риск индуцирования гипогликемий. ■

Литература

1. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. М.: МИА, 2011. 480 с.
2. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Шербачева Л. Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: Универсум паблишинг. 2002. 391 с.
3. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. И. И. Дедова, В. А. Петерковой. М.: Универсум паблишинг, 2006. 600 с.



XI МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ-2015 26–28 МАРТА 2015 ГОДА

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XI Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2015», который состоится 26-28 марта 2015 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36/9).

Проводится под патронатом:

Департамента здравоохранения города Москвы, Московской ассоциации эндокринологов

В программе Съезда доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В мероприятиях X Московского городского съезда эндокринологов (27-29 марта 2014 г.) участвовало более 1300 специалистов из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. В выставочной экспозиции Съезда были представлены 42 компании. Информационную поддержку оказывали 18 изданий и электронных средств информации. В 2015 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Съезду и его тематике.

В работе Съезда предполагается участие более 1500 профильных медицинских специалистов.

В рамках Съезда будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

ОРГАНИЗОВАНА ONLINE - ТРАНСЛЯЦИЯ ЗАСЕДАНИЙ СЪЕЗДА
подробная информация на сайте www.imfd.ru

Адрес проведения: Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

Посещение заседаний Съезда по пригласительным билетам.
Ждем Вас и желаем успешной работы!

Организатор:

ООО Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 127055, Москва, ул. Сушевская, д. 25, корп. 1

Тел./факс: (495) 797-65-95 (многоканальный), (499) 750-07-27, 750-07-47

E-mail: karimova@imfd.ru, diana@imfd.ru, anton@imfd.ru

Сайт: www.imfd.ru



Реклама

Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: баланс пользы и вреда

И. В. Друк*, ¹, кандидат медицинских наук

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

О. Ю. Кореннова*, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Ряполова**

* ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

** ПДО ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрены основные направления профилактических вмешательств при сахарном диабете 2-го типа, их теоретический потенциал и реализация, основные и побочные эффекты. Разносторонний контроль может обеспечить перевес позитивных эффектов вмешательств над их возможными нежелательными последствиями и уменьшить резидуальный сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые риски, контроль гликемии, контроль артериального давления, контроль липидов, применение статинов, хроническая болезнь почек.

Abstract. The article covers the main directions of prophylaxical interventions with type 2 diabetes, theoretical potential of their development and realization and side effects. Due to versatile control positive effects of intervention may surpass their possible undesirable complications and reduce residual cardiovascular risk.

Keywords: diabetes, cardiovascular risks, glycemia control, arterial pressure control, lipids control, statin treatment, chronic kidney disease.

Все известные на сегодняшний день исследования в группе пациентов с сахарным диабетом (СД) свидетельствуют о том, что один только СД приводит к значительному увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них. Логично полагать, что агрессивно развивающееся заболевание требует такого же агрессивного, жесткого контроля. Тем не менее, в свете постоянно обновляющихся клинических данных преимущества интенсивных вмешательств при СД выглядят не такими очевидными, как полагалось ранее.

Немедикаментозные вмешательства и сердечно-сосудистые риски

Новые данные о значимости немедикаментозных вмешательств при

СД 2-го типа были получены в результате 4-летнего проспективного рандомизированного клинического исследования, целью которого было выявление возможности достижения частичной или полной ремиссии СД 2-го типа ($n = 4503$, индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$) [1]. В группе интенсивного изменения образа жизни (ИИОЖ) ($n = 2241$) инициация и поддержание выполнения рекомендаций проводились в режиме постоянного контроля, в группе сравнения ($n = 2262$) 3 раза в год проводились групповые собеседования. Итоги были вполне ожидаемы: в группе ИИОЖ динамика снижения массы тела и повышения физической активности была существенно больше. При этом в течение одного года наблюдения ремиссия СД была достигнута в 11,5% случаев (95% ДИ 10,1–12,8%; в группе сравнения — 2,0%, $p < 0,001$), к окончанию 4-го года — в 7,3% (95% ДИ 6,2–8,4%; в группе сравнения — 2,0%, $p < 0,001$). В течение 2-го года наблюдения полная ремиссия реги-

стрировалась у 9,2% пациентов, к 3-му году — у 6,4%, через 4 года — в 3,5% случаев (в группе сравнения — 1,7%, 1,2%, 1,3% соответственно). Важность данного наблюдения — в утверждении исключительной значимости немедикаментозных вмешательств, позволяющих в некоторых случаях добиваться относительно долгосрочного поддержания глюкозы крови в пределах диапазона нормы. В то же время умеренная степень влияния немедикаментозных вмешательств на формирование ремиссии СД, как и снижение их эффективности со временем, безусловно, отражают чрезвычайную сложность патогенеза заболевания и, как следствие, его прогрессирующий характер.

Учитывая повышенный при СД в 2–3 раза сердечно-сосудистый риск (ССР) [2], значимость немедикаментозных вмешательств должна оцениваться и в контексте снижения ССР. Таким образом, по результатам исследования E.W.Gregg и соавт. (2012) возникает

¹ Контактная информация:
drukinna@yandex.ru

Таблица 1

Алгоритм выбора целей гипогликемизирующей терапии по HbA_{1c} [11]

Характеристика группы	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0	< 7,5%	< 8%

Таблица 2

Характеристика целевых уровней АД у пациентов с СД

Исследование	Цель «жесткого» контроля, АД систолическое (мм рт. ст.)	Источник
UKPDS	144 (144/82)	[12]
HOT	139	[13]
ASCOT	139	[14]
ABCD	132	[15]
STOP-2	151	[16]
NORDIL	151	[17]
SYST-EUR	151	[18]
SHEP	146	[19]
LIFE	143	[20]
INSIGHT	138	[21]

вопрос о долгосрочной эффективности ИИОЖ в плане предупреждения ССЗ и смертности. Ответом должны были послужить недавно опубликованные результаты проспективного клинического исследования в группе более 5 тыс. взрослых пациентов с СД и ИМТ > 25 кг/м² [3]. Целью исследования было изучение эффективности ИИОЖ в профилактике нефатальных инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), смерти и госпитализации по поводу ишемической болезни сердца (ИБС). За 11-летний период наблюдения в группе ИИОЖ были достигнуты значимые позитивные изменения в виде стойкого снижения массы тела на 5%, повышение физической активности, отмечалась положительная динамика гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления (АД), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Единственным фактором риска, который не поддавался влиянию, был уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). В итоге ИИОЖ не привело к значимому улучшению прогноза пациентов, исследование было завершено досрочно [4].

Контроль гликемии и сердечно-сосудистый риск

Гипергликемия может быть самостоятельной причиной высоко-

го риска ИБС: с увеличением HbA_{1c} на 1% риск ИБС возрастает на 11%. Соответственно, снижение HbA_{1c} на 1% позволяет снизить ССР на 37%, смерти от осложнений СД — на 21%, ИМ — на 14% [5]. Прямая зависимость смертности от всех причин, смертности от ССЗ, смертности от ИБС, с одной стороны, и гликемии, с другой, установлена давно и многократно подтверждена. По современным представлениям указанная «зависимость ступенчатая и непрерывная, без ясного порога, ниже которого зависимости нет» [2]. Это обращает нас к «обратной стороне медали» жесткого контроля гликемии — гипогликемическим событиям.

Результаты первого крупного ретроспективного наблюдательного исследования возможной связи нежелательных кардиальных событий и снижения гликемии ниже установленного порога, убедительно продемонстрировали повышение ССР среди пациентов, имевших эпизоды гипогликемии (OR 1,79; 95% CI 1,69–1,89) [6]. Полемика относительно взаимосвязи между уровнем гликемии и риском наступления нежелательных сердечно-сосудистых исходов при СД, обоснованная неоднозначными результатами совокупности

клинических исследований [5, 7–9], завершилась в 2010 г. формированием концепции индивидуального подхода к выбору целевого уровня гликемии [10]. Декларируется положение о том, что нивелирование нежелательных сердечно-сосудистых событий, опосредованных гипогликемией, может быть достигнуто, если при выборе целевых значений HbA_{1c} ориентироваться на некоторые клинические характеристики (табл. 1).

При этом группу высокого риска развития гипогликемии составляют пожилые пациенты, больные с длительным течением СД; больные с отсутствием распознавания гипогликемии; больные с ССЗ; пациенты со сниженной функцией почек и печени; пациенты, получающие бета-блокаторы; пациенты с гликемическим контролем, близким к нормальным значениям.

Контроль артериального давления и сердечно-сосудистые риски

Пациенты с СД, имеющие артериальную гипертензию (АГ), относятся в группе очень высокого ССР: 10-летний риск фатального сердечно-сосудистого события — ≥ 10%; риск нефатального сердечно-сосудистого события для мужчин — ≥ 30%; для женщин — ≥ 40%). Целевым уровнем АД, согласно текущим рекомендациям, является уровень ≤ 130/80 мм рт. ст. [11]. Однако вполне вероятно, что в ближайшее время нас ждут новые отечественные экспертные заключения, основанные в том числе и на осмыслении старых данных. Декларируемая сегодня линейная зависимость между уровнем систолического АД (АД_{сис}) и снижением риска смертности от всех причин, диабет-ассоциированной смертности, ИМ, МИ была прослежена до уровня АД, достигнутого в известных исследованиях (табл. 2).

Как видно, позитивное влияние на ССР «жесткого» контроля АД касалось значения, превышающего рекомендуемый сегодня уровень. Выбор цели ≤ 130/80 мм рт. ст., в определенном смысле, носил умозрительный характер. Более того, недавно опубликованные результаты ветви исследования ACCORD [22], включавшей 4687 пациентов с СД 2-го типа и АГ, показали отсутствие различий в комбинированной первичной точке (нефатальные ИМ и МИ, сердечно-сосудистая смерть), вто-

Таблица 3

Характеристика препаратов группы статинов

Препарат	Натуральный или синтетический	Метаболизм системой Р450	Путь выведения	Гидро/липофильность	Доза, мг/сут
Правастатин	Полусинтетический	Нет	Почки/печень	Гидрофильный	10–40
Флувастатин	Синтетический	Нет	Больше печень	Гидрофильный	20–80
Ловастатин	Натуральный	Да	Почки/печень	Липофильный	10–80
Симвастатин	Полусинтетический	Да	Почки/печень	Липофильный	5–40*
Аторвастатин	Синтетический	Да	Больше печень	Липофильный	10–80
Розувастатин	Синтетический	Нет	Почки/печень	Гидрофильный	5–40

Примечание. * в июне 2011 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA) рекомендовало ограничить использование симвастатина в дозе 80 мг в сутки в связи с риском повреждения мышечных тканей. Максимальной безопасной суточной дозой симвастатина было признано 40 мг.

ричных исходах (нефатальный ИМ, фатальный и нефатальный МИ, сердечно-сосудистая смерть) между группами стандартного (< 140 мм рт. ст.) и интенсивного (< 120 мм рт. ст.) контроля АДсис. Такие же выводы были сделаны по результатам ретроспективного когортного исследования, включавшего 15665 пациентов 30–74 лет с СД и впервые диагностированной АГ. Параметром оценки было время до первой госпитализации по поводу МИ или ИМ. Частота сердечно-сосудистых событий на 1000 человеко-лет составила 4,75 при достижении АД в первый год терапии < 130/80 мм рт. ст.; 5,02 — при достижении АД 130–139/80–89 мм рт. ст. и не различалась между этими группами. В то же время при уровне АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст. в первый год наблюдения по поводу АГ ССР возрастал более чем на 30% (RR 1,30 [95% ДИ 1,01–1,169]; $p = 0,04$). Частота сердечно-сосудистых событий была достоверно выше, чем в группах с более низкими значениями АД (6,94 на 1000 человеко-лет, $p = 0,004$) [23]. Значимость исследования в утверждении крайней важности максимально раннего достижения контроля АД (< 140/90 мм рт. ст.) у пациентов с СД с целью предупреждения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов по терапии АГ (2013 г.) обозначен новый целевой уровень АД для пациентов с СД — < 140/85 мм рт. ст. [49]. При этом могут использоваться все классы гипотензивных препаратов с предпочтением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии [49].

Целевые значения ЛПНП для пациентов с СД [25]

Таблица 4

Характеристика	Рекомендации	Класс/уровень рекомендаций
Пациенты с СД 1-го типа при наличии микроальбуминурии и патологии почек	Для снижения ЛПНП (минимум на 30%) должны получать статины вне зависимости от исходного уровня ЛПНП	IC
Пациенты с СД 2-го типа и ССЗ или ХБП	Первичная целевая точка — уровень ЛПНП < 1,8 ммоль/л	IB
Пациенты с СД 2-го типа старше 40 лет без ССЗ, с одним и более факторами риска ССЗ или маркерами повреждения органов-мишеней	Первичная целевая точка — уровень ЛПНП < 1,8 ммоль/л	IB
Все остальные пациенты с СД 2-го типа	Первичная целевая точка — уровень ЛПНП < 2,5 ммоль/л	IB

Процент снижения ЛПНП в зависимости от статина, его суточной дозы (суммарные данные 164 РКИ) [26]

Таблица 5

Препарат	Суточная доза, мг/сут				
	5	10	20	40	80
Правастатин	15%	20%	24%	29%	33%
Флувастатин	10%	15%	21%	27%	33%
Ловастатин	—	21%	29%	37%	45%
Симвастатин	23%	27%	32%	37%	42%
Аторвастатин	31%	37%	43%	49%	55%
Розувастатин	38%	43%	48%	53%	58%

Контроль липидов и сердечно-сосудистые риски

Диабетическая дислипидемия (нетипично малые, менее плотные ЛПНП, гиперпродукция липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), сниженная продукция ЛПВП, увеличение периода полураспада липопротеинов) — наиболее изученный фактор риска развития атеросклероза у пациентов с СД [2]. Снижение уровня атерогенных фракций — ключевая позиция первичных и вторичных профилактических воздействий. Препаратами первого выбора являются ингибиторы

гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины) (табл. 3).

Метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших суммарно 18686 пациентов с СД, показал, что статины так же эффективны у пациентов с СД, как и в общей популяции в снижении ССР. У пациентов с СД, обеспечивая снижение уровня ЛПНП, статины на каждый 1 ммоль/л ЛПНП снижают смертность от всех причин на 9%, вследствие достоверного снижения смертности от сосудистых событий; на 21% снижают риск главных сердечно-сосудистых событий [24]. Согласно текущим рекомен-

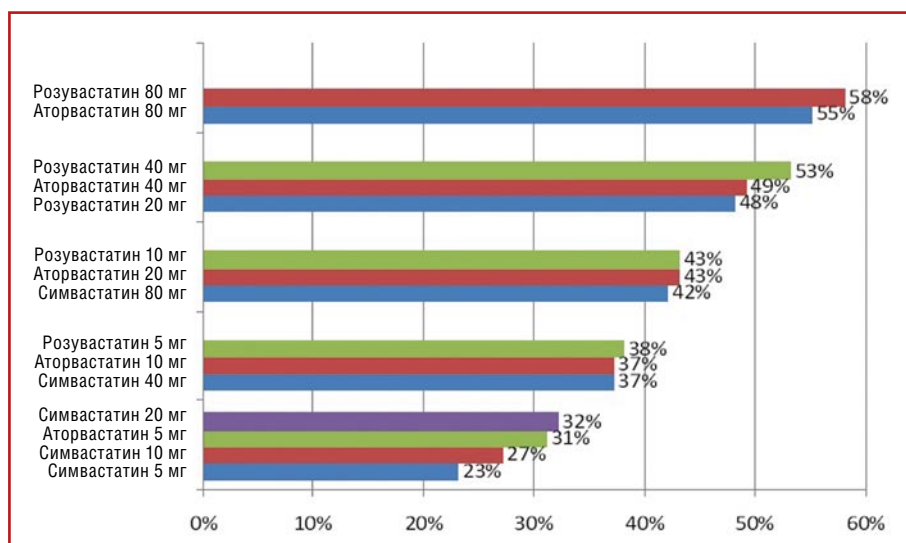


Рис. 3. Эквивалентные дозы наиболее часто применяемых статинов с указанием процента снижения холестерина ЛПНП

Таблица 6

Процент снижения ЛПНП для достижения целевого уровня [25]

Исходный уровень ЛПНП	Целевой уровень < 1,8 ммоль/л	Целевой уровень < 2,5 ммоль/л
> 6,2 ммоль/л	> 70	> 60
5,2–6,2 ммоль/л	65–70	50–60
4,4–5,2 ммоль/л	60–65	40–50
3,9–4,4 ммоль/л	55–60	35–40
3,4–3,9 ммоль/л	45–55	25–35
2,9–3,4 ммоль/л	35–45	10–25
2,3–2,9 ммоль/л	22–35	< 10
1,8–2,3 ммоль/л	< 22	–

Таблица 7

Отношение шансов и 95% доверительный интервал возникновения СД на фоне различных статинов [39]

Вариант сравнения	Отношение шансов (OR)	95% ДИ
Аторвастатин 80 мг vs плацебо	1,15	0,90–1,50
Ловастатин vs плацебо	0,98	0,59–1,61
Правастатин 40 мг vs плацебо	1,07	0,86–1,30
Розувастатин 20 мг vs плацебо	1,25	0,82–1,90
Симвастатин vs плацебо	1,21	0,94–1,56
Аторвастатин vs правастатин	1,08	0,82–1,47
Аторвастатин vs симвастатин	0,94	0,72–1,28
Правастатин vs розувастатин	0,84	0,53–1,34
Правастатин vs симвастатин	0,87	0,63–1,19
Розувастатин vs симвастатин	1,03	0,63–1,68

дациям, все пациенты с СД относятся к группе высокого или очень высокого риска [25] и должны получать статины в дозе, способствующей достижению целевого уровня ЛПНП (табл. 4).

Учитывая, что выраженность гиполипидемического действия различается между разными препаратами (табл. 5), рекомендации ESC/EAS (2011) пред-

лагают удобный инструмент для оптимизации выбора тактики липидкорректирующей терапии (табл. 6).

В реальной клинической практике в России используется 3 препарата группы статинов, различающихся как выраженностью гиполипидемического эффекта, так и некоторыми фармакокинетическими и фармакодинамиче-

скими особенностями, определяющими предпочтительный выбор препарата (рис.).

Несмотря на бесспорные преимущества статинов в первичной и вторичной профилактике нежелательных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД в последние годы вновь бурно обсуждается безопасность их применения в этой категории пациентов.

Статины и риск возникновения (ухудшения контроля) сахарного диабета

Первым клиническим исследованием, обратившим внимание на повышение риска возникновения СД, было двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое исследование JUPITER, включившее 17 802 мужчин и женщин [27]. В группе активного лечения (розувастатин) было зарегистрировано 270 случаев СД, что определяло статистически значимо повышенный (на 27%) риск возникновения СД. Ряд других исследований также указывает на повышение риска на 12–48% [28–32]. В целом, результаты метаанализа предполагают 9% повышение риска СД на фоне приема любых препаратов класса статинов, а при интенсивной терапии риск возрастает до 12% [33]. По некоторым данным более «сильные» препараты (аторвастатин, розувастатин, симвастатин) обладают большим «диабетогенным» дозозависимым потенциалом в сравнении, в частности, с более «слабым» правастатином [34, 35]. Применение последнего, по данным исследования WOSCOPS, ассоциировано с 30% снижением риска СД в сравнении с плацебо [36]. К. К. Koh и соавт. (2011) предполагают, что наиболее высокий риск СД при применении розувастатина в сравнении с правастатином связан с большей силой и меньшей гидрофильностью первого [37]. Эти данные кажутся неожиданными, тем более, что розувастатин, благодаря особенностям фармакокинетики (высокие гепатоселективность и гидрофильность, низкий уровень метаболизма с участием системы цитохрома P450, умеренная системная биодоступность), позиционировался как наиболее безопасный препарат. Тем не менее, постмаркетинговые исследования показали, что препарат действительно выделяется из ряда статинов прочими нежелательными эффектами, в том числе наиболее высоким среди статинов риском

Таблица 8

Применение (противопоказания, ограничения) статинов при нарушении функции почек

Препарат	Выведение с мочой	Противопоказания/ограничения со стороны почек	
		Противопоказания	С осторожностью
Правастатин	20%	Нет	Нет
Аторвастатин	< 2%	Нет противопоказаний	Нет ограничений
Ловастатин	10%	Нарушение функции почек	Выраженные нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин): ограничение дозы
Флувастатин	< 6%	–	Тяжелые нарушения функции почек в дозе выше 40 мг (исследования с более высокими дозами не проводились)
Симвастатин	13%	Тяжелая почечная недостаточность	
Розувастатин	10%	Выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин). Доза 40 мг противопоказана пациентам с факторами риска развития рабдомиолиза (КК < 60 мл/мин и др.)	Почечная недостаточность. При персистенции необъяснимой протеинурии и/или гематурии следует обсуждать снижение дозы розувастатина

миопатических побочных явлений [38]. Это еще раз подчеркивает предположение о том, что эффекты статинов совсем не так очевидны и предсказуемы, как полагали ранее.

Новейший метаанализ, посвященный теме повышенного риска СД, включающий 17 РКИ и в общей сложности 113 394 пациента, опубликован в апреле 2013 г. [39]. В метаанализ вошли известные РКИ с применением аторвастатина (5 РКИ); симвастатина (3 РКИ); розувастатина (3 РКИ), ловастатина (1 РКИ); правастатина (7 РКИ). Результаты вполне согласуются с ранее сделанными выводами: правастатин 40 мг/сут ассоциирован с наименьшим риском СД в сравнении с плацебо (ОР 1,07; 95% ДИ 0,86; 1,30), с наибольшим риском ассоциирован розувастатин 20 мг/сут — 25% повышение риска СД (ОР 1,25; 95% ДИ 0,82; 1,90), аторвастатин 80 мг/сут занимает «промежуточное» положение (ОР 1,15; 95% ДИ 0,90; 1,50) (табл. 7).

Предполагается, что повышение уровня глюкозы крови на фоне приема статинов может быть связано с повышением инсулинорезистентности [40, 41]. Тем не менее, точный механизм возможного влияния не установлен. Более того, некоторые исследователи высказывают предположение, что статины скорее потенцируют эффекты предсуществующих факторов риска СД. Такое понимание формирования риска СД отражено в результатах анализа D. D. Waters и соавт. (2013). 15 056 пациентов, включенных в исследования TNT и IDEAL, получавших аторвастатин, были ранжированы на группы низкой (10 мг/сут) и высокой (80 мг/сут) дозы, а также на 2 группы различного

исходного риска СД (группа «0–1 фактор риска» и группа «2–4 фактора риска»). Среди пациентов с исходно низким риском СД не было выявлено различий в возникновении новых случаев СД при применении аторвастатина 10 и 80 мг/сут (частота выявления СД была низкой — 3,35% и 3,22% соответственно). Т.е. высокие дозы аторвастатина в этом случае не повышали риск возникновения СД. В группе с более высоким исходным риском возникновения СД частота новых случаев была значимо выше (14,32% — в группе 80 мг/сут; 11,86% — в группе 10 мг/сут) и обнаруживался дозозависимый эффект. В то же время риск возникновения нежелательных сердечно-сосудистых событий при применении аторвастатина 80 мг/сут у пациентов с различной степенью риска СД был на 18% ниже, чем в группе 10 мг/сут [42].

Таким образом, можно сделать однозначное заключение о том, что польза применения статинов у пациентов с СД или риском развития последнего значительно превышает вероятность формирования/ухудшения проявлений нарушений углеводного обмена. Известные на сегодняшний день факты позволяют полагать существенные различия между препаратами класса статинов в контексте развития побочных эффектов (гипергликемия, миопатии), что может влиять на тактику выбора препарата в особых группах пациентов.

Статины и хроническая болезнь почек (ХБП) на фоне СД

Применение статинов у пациентов с ХБП — один из проблемных вопро-

сов в связи с высокой распространенностью и недостаточностью своевременной диагностики ХБП. По данным многоцентрового исследования DEMAND, включавшего 32 208 пациентов с СД 2-го типа, нормоальбуминурии, микроальбуминурии и макроальбуминурии регистрируется в 51%, 39% и 10% случаях соответственно. В 22% всех случаев отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м² [43]. По данным С. Е. Koro et al. (2009) 39,7% пациентов с СД имеют ту или иную стадию ХБП [44]. Наличие ХБП может определять выбор между различными препаратами класса статинов, учитывая особенности фармакокинетики последних (табл. 8).

Известно, что дислипидемия является независимым фактором, инициирующим развитие ХБП, и одним из факторов патогенеза последней при СД. Метаанализ 13 клинических исследований показал, что липидкорректирующая терапия способствует замедлению прогрессирования ХБП и уменьшению протеинурии [45]. Результаты текущих наблюдений свидетельствуют о различиях в нефропротективном потенциале между разными препаратами класса. Так, в исследовании PLANET I, которое включало пациентов с СД 1-го и 2-го типов, получавших оптимальные дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина-II, при сравнении нефропротективных эффектов розувастатина и аторвастатина были выявлены значимые различия между препаратами. Пациенты, имевшие исходно высокий уровень ЛПНП (> 2,35 ммоль/л),

протеинурию, были рандомизированы в группу аторвастатина (целевая доза 80 мг/сут) и розувастатина (целевая доза 40 мг/сут). Результаты 52 недель наблюдения: аторвастатин достоверно снизил протеинурию на 15%, эффект был отмечен на 26-й неделе и сохранялся до 52-й недели; розувастатин не обнаружил значимых изменений в уровне протеинурии в течение периода наблюдения. Только в группе розувастатина было отмечено в 4,9% случаев удвоение сывороточной концентрации креатинина ($p < 0,05$). Развитие в 4,1% случаев острой почечной недостаточности в группе розувастатина значительно превышало соответствующий показатель в группе аторвастатина (0,9%, $p < 0,05$) [46]. По результатам PLANET I исследователи заявили о «неочевидности» нефропротективного действия статинов как «класс-специфического» эффекта.

Недавно опубликованные результаты ретроспективного обсервационного анализа риска развития острых нежелательных эффектов со стороны почек, требующих госпитализации в стационар, на фоне высокоэффективных доз статинов (в сравнении с малыми дозами) в группе более 2 млн пациентов, показали повышение риска в ближайшие 120 дней от начала приема препаратов (RR 1,34; 95% ДИ 1,25; 1,43). Следует отметить, что в целом острые повреждения почек регистрировались редко, у 0,319% пациентов, получавших статины [47].

Таким образом, при выборе статина для пациентов с СД и ХБП следует учитывать как ограничения к применению (особенности фармакокинетики отдельно взятого представителя группы), так и возможные дополнительные преимущества препаратов (нефропротективный эффект).

Интенсификация липидкорректирующей терапии

На сегодняшний день ввиду малой доказанности влияния на конечные точки применение препаратов, способствующих повышению уровня холестерина ЛПВП, для профилактики ССЗ при СД 2-го типа не рекомендуется [50]. Интенсификация терапии статинами до целевых значений холестерина ЛПНП должна проводиться до перехода на комбинированную терапию с применением эзетимиба. Показано, что эзетимиб снижает вероятность наступления комбинированной конечной точки (ИБС, cerebro-

васкулярная патология, атеросклероз сосудов нижних конечностей) и смерти от всех причин сравнимо со статинами [51]. Эзетимиб в монотерапии и в комбинации со статинами снижает уровень ЛПНП, ТГ при СД 2-го типа, а также позитивно влияет на углеводный обмен [52–54], в комбинации со статинами эффективен в уменьшении толщины интима-медиа каротидных артерий у пациентов с СД и каротидным атеросклерозом [55]. Можно полагать, что влияние эзетимиба на постпрандиальные уровни ЛП, ТГ, глюкозы окажется особенно выгодно для пациентов с СД.

Рассмотрев основные направления профилактических вмешательств при СД, их теоретический потенциал и реальную его реализацию, основные и побочные эффекты, следует еще раз подчеркнуть идею многофакторности повышенного ССР в этой группе пациентов. Концепция ABC (A — контроль HbA_{1c}; B — контроль АД (blood pressure); C — контроль липидов (cholesterol)) — оптимальный вариант эффективных профилактических вмешательств при СД. К сожалению, в реальной практике реализация такого разностороннего контроля явно недостаточна. Так, по данным программы NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, США) цель A достигается у 52,5% пациентов с СД, цель B — в 51,1% случаев, цель C — в 56,2%, а цель ABC — только у 18,8% пациентов с СД [48]. Вместе с тем очевидно, что только тактика достижения всех 3 целевых точек (гликемия, АД, ЛПНП) может не только обеспечить перевес позитивных эффектов вмешательств над их возможными нежелательными последствиями, но и значительно уменьшить резидуальный ССР, эффективно управлять которым мы пока не можем. ■

Литература

1. Gregg E. W. et al. Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes // JAMA. 2012; 308 (23): 2489–2496.
2. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. 448 с.
3. Look AHEAD Research Group, Wing R. R. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial // Arch Intern Med. 2010; 170: 1566–1575.

4. <http://www.medscape.com/viewarticle/772490>.
5. Stratton I. M. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000. 321 (7258): 405–412.
6. Johnston S. S. et al. Evidence Linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes // Diabetes Care. 2011. 34: 1164–1170.
7. Terry T., Ravavikar K., Chokrungravanon N., Reaven P. D. Does aggressive glycemic control benefit macrovascular and microvascular disease in type 2 diabetes? Insights from ACCORD, ADVANCE and VADT // Curr. Cardiol. Rep. 2012. 14 (1): 79–88.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. 358 (24): 2560–2572.
9. Duckworth W. et al. VADT Investigators Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. 360 (2): 129–139.
10. Pozzilli P. et al. The A1 C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach // Diabetes Metab. Res. Rev. 2010. 26 (4): 239–244.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 6-й выпуск. М., 2013.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // BMJ. 1998; 317: 703–713.
13. Zanchetti A. et al. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? HOT Study Group // J Hypertens. 2003; 21: 797–804.
14. Dahlof B. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. ASCOT Investigators // Lancet. 2005. 366: 895–906.
15. Schrier R. W., Estacio R. O., Jeffers B. Appropriate blood pressure control in NIDDM (ABCD) Trial // Diabetologia. 1996; 39: 1646–1654.
16. Hansson L. et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study // Lancet. 1999. 354: 1751–1756.

17. *Hansson L.* et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // *Lancet*. 2000. 356: 359–365.
18. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Tuomilehto J, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *N Engl J Med*. 1999. 340: 677–684.
19. *Savage P. H.* et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension // *Arch Intern Med*. 1998. 158: 741–751.
20. *Dahlof B.* et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. 2002. 359: 995–10–03.
21. *Mancia G.* et al. Outcomes with nifedipine GITS or co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT) // *Hypertension*. 2003. 41: 431–436.
22. *Barzilay J. I.* et al. Intensive Blood Pressure Treatment Does Not Improve Cardiovascular Outcomes in Centrally Obese Hypertensive Individuals With Diabetes: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial // *Diabetes Care* July. 2012. 35: 1401–1405.
23. *O'Connor P. J.* et al. Benefits of Early Hypertension Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes // *Diabetes Care* February. 2013. 36: 322–327.
24. *Kearney P. M.* et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet*. 2008; 371: 117–125.
25. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS), 2011 // *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehrl69.
26. *Law M. R., Wald N. J., Rudnicka A. R.* Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. 2003; 326: 1423.
27. *Ridker P. M.* et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195–2207.
28. *Hays J.* et al. The Women's Health Initiative recruitment methods and results // *Annals of epidemiology*. 2003. 13 (9 Suppl): S18–77.
29. *Murphy S. A., Gibson C. M.* Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy — Presented at ESC Congress 2001 (PROVE IT-TIMI 22 (Gatifloxacin trial)). www.cardiosource.com.
30. *De Lemos J. A.* et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial for the A to Z Investigators // *JAMA*. 2004; 292: 1307–1316.
31. *La Rosa J.* et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease // *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425–1435.
32. *Pedersen T. R.* et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. For the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group // *JAMA*. 2005; 294: 2437–2445.
33. *Sattar N., Preiss D., Murray H. M.* et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet*. 2010; 375: 735–742.
34. *Ko D. T., Wijeyesundera H. C., Jackevicius C. A.* et al. Diabetes and cardiovascular events in older myocardial infarction patients prescribed intensive-dose and moderate-dose statins // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013; 6: 315–22. Doi: 10.1161/Circoutcomes.111.000015. Available at: <http://circoutcomes.ahajournals.org>.
35. *Carter A. A.* et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: a population-based study // *BMJ*. 2013; doi: 10.1136/bmj.f2610. Available at: <http://www.bmj.com>.
36. *Shepherd J.* et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301–1307.
37. *Koh K. K.* et al. Differential metabolic effects of rosuvastatin and pravastatin in hypercholesterolemic patient // *Int J Cardiol*. 2013. 20; 166 (2): 509–515.
38. *Hoffman K. B., Kraus Ch., Dimbil M., Golomb B. A.* A Survey of the FDA's AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class // *PLoS ONE*. 2012. V. 7. Iss. 8: e42866.
39. *Navarese E. P.* et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus // *Am J Cardiol*. 2013. 15; 111 (8): 1123–1130.
40. *Nakata M.* et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2 A4): implications in glycaemic control // *Diabetologia*. 2006; 49: 1881–1892.
41. *Sato H.* et al. Statin intake is associated with decreased insulin sensitivity during cardiac surgery // *Diabetes Care*. 2012; 35: 2095–2099.
42. *Waters D. D.* et al. Cardiovascular Event Reduction Versus New-Onset Diabetes During Atorvastatin Therapy Effect of Baseline Risk Factors for Diabetes // *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (2): 148–152.
43. *Parving H. H.* et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. For the DEMAND investigators // *Kidney International*. 2006, 69, 2057–2063. <http://www.nature.com/ki/journal/v69/n11/abs/S000377a.html-aff2>.
44. *Koro C. E., Lee B. H., Bowlin S. J.* Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States // *Clinical Therapeutics*. 2009. V. 31, Is. 11, p. 2608–2617.
45. *Fried L. F., Orchard T. J., Kasiske B. L.* Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis // *Kidney Int*. 2001; 59: 260–265.
46. Dick de Zeeuw. XLVII European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress. Presented June 27, 2010.
47. *Dormuth C. R.* et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases // *BMJ*. 2013; 346: f880. Doi: 10.1136/bmj.f880.
48. *Sarah Stark Casagrande* et al. The Prevalence of Meeting A1 C, Blood Pressure, and LDL Goals Among People With Diabetes, 1988–2010 // *Diabetes Care*. 2013, 15. Doi: 10.2337/dcl2–2258.
49. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J*. 2013; 34: 2159–2219.
50. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur Heart J*. 2013. Doi: 10.1093/eurheartj/eh108.
51. *Hayek S.* et al. Effect of Ezetimibe on Major Atherosclerotic Disease Events and All-Cause Mortality // *Am J Cardiol*. 2013; 111: 532–539.
52. *Winkler K.* et al. Ezetimibe alone and in combination lowers the concentration of small, dense low-density lipoproteins in type 2 diabetes mellitus // *Atherosclerosis*. 2012, 220, p. 89–193.
53. *Tetsuji Tsunoda* et al. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance. // *Diabetes research and clinical practice*. 2013, 100, p. 46–52.
54. *Bozzetto L.* Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes // *Atherosclerosis*. 2011, v. 217, p. 142–148.
55. *Fleg J. L.* et al. Effect of Statins Alone Versus Statins Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) Trial // *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 2198–2205.

Органические причины нарушения полового созревания у подростков

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
А. А. Накула

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

Резюме. Обобщены современные представления о физиологии полового развития. Рассмотрены основные причины органических нарушений половой дифференцировки и полового созревания, методы диагностики, подходы к лечению.

Ключевые слова: органический гипогонадизм, пубертатный период, дети, ложный мужской гермафродитизм.

Abstract. Summarizes the current understanding of the physiology of sexual development. The main causes of organic disorders of sexual differentiation and puberty, diagnostic methods, treatment approaches.

Keywords: organic hypogonadism, puberty, children, false male hermaphroditism.

Часть 1

Половое созревание это процесс, который начинается в эмбриональном периоде и продолжается в период пубертата, подготавливая организм к репродуктивной функции.

Наступление пубертата контролируется всеми эндокринными железами, но ведущую роль играет гипоталамо-гипофизарная система, которая активирует выработку овариальных и тестикулярных гормонов, оказывающих свое биологическое действие практически на все ткани.

Возраст начала пубертата у детей имеет достаточно широкий диапазон. Прежде всего, он зависит от этнической принадлежности, пола, состояния здоровья, генетической предрасположенности, некоторых факторов внешней среды. Так, холодный климат ассоциирован с более поздним началом полового созревания в популяции. Для детей европейской популяции в 95% случаев пубертат наступает в возрастном интервале от 8 до 13 лет у девочек и от 9 до 14 лет у мальчиков. Половое созревание начинается с появления импульсной секреции лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГ-РГ) в гипоталамусе, который стимулирует выработку в гипофизе фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Ранние стадии мужского и женского полового созревания очень похожи. Для становления пубертатной фазы характерно ночное пульсирующее увеличение выброса ЛГ-РГ. Ночной пик ЛГ у мальчиков вызывает более высокий подъем уровня тестостерона. У девочек увеличивающаяся амплитуда колебаний ЛГ стимулирует тека-клетки яичников, в которых вырабатывается тестостерон и в меньшей степени прогестерон. В зернистых клетках яичников под воздействием ФСГ, который вызывает усиление активности ароматазы, основная часть тестостерона конвертируется в эстрадиол. Максимальная концентрация эстрадиола наблюдается в дневное время, т.к. для его образования в яичниках нужен более длительный период времени.

Клинически уровень полового созревания оценивают соответственно критериям шкалы Таннера. Задержкой полового

развития считается отсутствие или неполное развитие вторичных половых признаков у детей, достигших максимального возраста нормального пубертата. У мальчиков средний возраст проявления первых признаков полового созревания, а именно увеличение объема тестикул (более 4 мл), около 14 лет. В то время как у девочек развитие грудной железы, как признак начала пубертата, происходит в среднем на 1–2 года раньше [1].

Половое и подмышечное оволосение, которое обусловлено надпочечниковыми андрогенами, не является признаком созревания и может встречаться у пациентов с выраженными симптомами гипогонадизма.

Задержка начала созревания может быть связана с нарушением в одном из звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепочки. В подавляющем числе позднее начало пубертата встречается у подростков с семейной предрасположенностью к замедлению роста. В ее основе лежит функциональная незрелость нервных механизмов, которые запускают импульсную секрецию ЛГ-РГ. В этом случае препубертатная скорость роста нормальная, но скелетное созревание и подростковый скачок роста происходят позже [2].

Однако у 0,1% детей позднее начало полового созревания связано с органической патологией. Врожденные или приобретенные аномалии центральной нервной системы (ЦНС) и гипоталамо-гипофизарных структур вызывают полное или частичное нарушение способности гипоталамуса секретировать ЛГ-РГ или гипофиза — вырабатывать ЛГ и ФСГ, что приводит к развитию гипогонадотропного гипогонадизма (гипоГ). Дефект гонад, врожденного или приобретенного характера, которые неспособны к выработке достаточного количества половых гормонов, лежит в основе гипергонадотропного гипогонадизма (гиперГ). Соматические заболевания, приводящие к хронической гипоксии или нарушению белкового обмена, также имеют большое значение в развитии гипогонадизма: синдром нарушенного кишечного всасывания, не компенсированные врожденные пороки сердца, хронические заболевания печени и почек, сахарный диабет и др.

Выделяют три основные формы органического гипогонадизма: первичный, вторичный и гипогонадизм, вызванный нечувствительностью рецепторов к гормонам [3].

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

Первичный гипогонадизм

Первичный, или гипергонадотропный, гипогонадизм встречается при нарушениях синтеза стероидных гормонов половыми железами. По принципу обратной связи дефицит половых гормонов стимулирует выработку в гипофизе ФСГ и ЛГ. Органические формы гипергонадотропного гипогонадизма чаще связаны с врожденными хромосомными и генетическими аномалиями. Редко встречаются формы гиперГ с отсутствием гонад, но с нормальным хромосомным набором.

Процесс гонадной и генитальной дифференцировки происходит в период раннего эмбриогенеза. Развитие половых желез обусловлено набором половых хромосом (XX и XY), определяющих генетический пол. Они инициируют трансформацию первичной биопотенциальной гонады в тестикул или яичник, что в конечном счете формирует гонадный пол.

Для нормального формирования мужского фенотипа необходима интактная Y-хромосома с локализацией на ней гена SRY (sex-determining on Y chromosome), а также нормальная функция X-хромосомы с наличием на ней гена, ответственного за рецепторы к андрогенам.

Для последующей дифференциации органов по мужскому типу необходима достаточная секреция тестостерона клетками Лейдига и выработка антимюллерова гормона (АМГ) клетками Сертоли, а также наличие в клетках-мишенях фермента а-редуктазы.

Тестостерон требуется для развития вольфовых протоков, что приводит к образованию из них придатка яичка, семявыносящих протоков и семенных пузырьков. Активность АМГ вызывает регресс мюллеровых протоков. Под воздействием интратестикулярного тестостерона количество семенных канальцев увеличивается во внутриутробном периоде. Кроме того, тестостерон необходим для развития предстательной железы, полового члена и мошонки. В этих органах тестостерон превращается в более активный метаболит дигидротестостерон (ДГТ) под действием фермента 5-а-редуктазы. Интратестикулярный тестостерон необходим для поддержания сперматогенеза и препятствует апоптозу зародышевых клеток.

Дефект в любом звене этого механизма ведет к нарушению половой дифференцировки и развитию органов по женскому типу.

Формирование яичника из первичной гонады происходит позже, чем у плода мужского пола. Предшественники ооцитов окружаются веретенообразными клетками, которые в последующем превращаются в гранулезные клетки. Совокупность ооцита и гранулезных клеток образует примордиальный фолликул. В последующем наружный слой веретенообразных клеток видоизменяется в тека-клетки. Гранулезные и тека-клетки составляют основу стероидсекретирующих структур яичника. Гормональная активность яичников в фетальный период минимальна.

При отсутствии андрогенов в период раннего внутриутробного развития вольфовы протоки редуцируются. Из мюллерова канала формируются маточные трубы, матка и верхняя треть влагалища.

Характер и степень повреждения гонад и генитальной дифференцировки зависит от времени внутриутробного повреждения. На самом раннем этапе дифференциации пола (2–7 неделя) для эмбрионов любого пола мутация аутосомных генов приводит к дисгенезу гонад у плода.

На 7–10 неделе из первичной биопотенциальной гонады формируется тестикул или яичник, что определяется влияни-

ем генов, находящихся на половых хромосомах. Отсутствие гена SRY у детей с нормальным мужским кариотипом приводит к дисгенезии тестикул. Наличие гена SRY у детей с нормальным женским кариотипом приводит к формированию первичной гонады в тестикул (XX-мужчины).

Дифференцировка внутренних и наружных гениталий (фенотипический пол) происходит на 9–14 неделе. У плода мужского пола это зависит от функциональной активности эмбриональных тестикул. В этот период формируются различные варианты ложного мужского и женского гермафродитизма. Дефект секреции АМГ у мальчиков приводит к образованию у них матки и фаллопиевых труб в сочетании с бесплодием. Дефект биосинтеза тестостерона и дигидротестостерона — к феминному или бисексуальному строению наружных гениталий при нормально развитых тестикулах. У девочек экстрагонадная секреция тестостерона (ВДКН) вызывает андрогенизацию наружных гениталий при нормально сформированных яичниках. Повышенная экспрессия АМГ приводит к агенезии матки и влагалища (синдром Рокитанского).

Итак, мутация генов, контролирующих процессы половой дифференцировки, в сочетании с мутациями аутосомных генов способствует формированию различных клинических синдромов [4].

Врожденные формы

Синдром Кляйнфельтера

Это генетическое заболевание, характеризующееся дополнительной женской половой X-хромосомой (47XXY). Реже встречаются мозаичные формы (46XY/47XXY). Частота данного синдрома колеблется в пределах 1 на 500–700 новорожденных мальчиков. Патология возникает в результате нарушения расхождения хромосом на ранних этапах формирования яйцеклеток и сперматозоидов. Дополнительная X-хромосома не влияет на формирование тестикул и наружных гениталий по мужскому типу, но сперматогенез нарушен [5].

Юноши с синдромом Кляйнфельтера, как правило, выше своих сверстников, так как линейный рост продолжается дольше. Формируются евнухоидные пропорции тела: длинные конечности, высокая талия, бедра относительно шире пояса верхних конечностей, избыточное отложение жира в области сосков, живота, у гребешков подвздошных костей; мышцы дряблые, слабые, голос высокий, детский. Характерна пубертатная смешанная гинекомастия. Тестикулы небольших размеров, плотные на ощупь.

Дефицит андрогенов приводит к замедленному или неполноценному половому созреванию, а в дальнейшем к бесплодию. Степень вирилизации больных варьирует, но в большинстве случаев отмечается оволосение лобка по женскому типу, а также недостаточный рост волос на лице. Возможна патология уrogenитального тракта: крипторхизм, гипоспадия и микропенис.

У части больных выявляются признаки костной дисплазии: «готическое» небо, искривление нижних конечностей, деформация грудины. Со стороны сердечно-сосудистой системы обнаруживают разнообразные врожденные пороки сердца.

По сравнению со здоровыми такие подростки в будущем имеют повышенный риск рака молочной железы, системных заболеваний (красная волчанка и др.). У этих больных могут быть проблемы с обучением, трудности контакта с людьми, но индивидуальные черты личности различаются.

Специфического лечения нет. Проводится пожизненная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) препаратами тестостерона, начиная с 13–14 лет.

Синдром Шерешевского–Тернера

Синдром Шерешевского–Тернера (СШТ) представляет собой хромосомную мутацию, которая влияет на рост и развитие девочек. Частота возникновения приблизительно 1 на 2500 новорожденных, но значительная часть приходится на неразвивающиеся беременности и мертворождение. Хромосомная аномалия определяется отсутствием одной X-хромосомы (моносомия 45XO) или ее дефектом (45XO/46XX, 45XO/XY).

Наиболее общая черта СШТ — низкорослость, которая очевидна уже в 5-летнем возрасте. До этого возраста темпы роста относительно приемлемы. В патогенезе низкорослости имеют значение генетические нарушения, связанные с делецией гена SHOX. Низкий рост у таких пациенток сочетается с костными аномалиями: девиацией локтевых суставов, искривлением костей голени, изменением костей позвоночника (короткая шея), укорочением IV и V пальцев рук, пятый палец нередко искривлен, недоразвитие лицевого скелета, «готическое» небо. Характерна остеопения в пубертатном возрасте.

Структурные аномалии X-хромосомы приводят к двухсторонней дисгенезии гонад. При наличии только одной X-хромосомы овоциты яичника подвергаются дегенерации еще до рождения. Половой инфантилизм встречается у 95–98% пациентов с СШТ. Ранняя потеря функции яичников при СШТ сопровождается высокой гипоталамо-гипофизарной реакцией. Первое время яичники развиваются нормально, но яйцеклетки (ооциты), как правило, преждевременно редуцируются и большая часть овариальной ткани дегенерирует еще до рождения. Строма яичников фиброзируется, и они превращаются в «streak»-гонады [6]. В пубертатный период уровень ФСГ резко повышается. Однако у большинства девочек не начинается половое созревание без гормонального лечения, и они не могут забеременеть. Вторичное оволосение — лобковое и подмышечное — развивается спонтанно к 12 годам у всех девочек с СШТ под влиянием надпочечниковых андрогенов. Лишь небольшой процент девочек сохраняют нормальную функцию яичников в юношеском возрасте. Также высокий риск заболеваний щитовидной железы (хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз) и развития сахарного диабета 2-го типа.

Около 30% девочек с СШТ имеют дополнительную кожную складку на шее (крыловидная шея), низкий уровень роста волос на задней поверхности шеи, отеки рук и ног (лимфедема), пороки почек (подковообразная, гипоплазия, удвоение мочевыводящих путей). От трети до половины пациенток рождаются с пороком сердца (коарктация аорты, дефект аортального клапана, стеноз легочной артерии и др.). Осложнения, связанные с этими пороками, потенциально опасны для жизни. Высокое артериальное давление распространено у женщин с СШТ. Это может быть связано с коарктацией аорты или заболеванием почек, хотя часто причину найти не удается.

У девочек с СШТ часто развивается хронический средний отит, особенно в раннем возрасте, что в конечном итоге может привести к снижению слуха. Такие дети должны регулярно наблюдаться ЛОР-врачом.

Большинство девушек и женщин с СШТ имеют нормальный интеллект. Но возможны задержки моторного развития и поведенческие проблемы.

Лечение включает в себя несколько направлений. Инъекции гормона роста в раннем детстве позволяют увеличить конеч-

ный рост на несколько сантиметров. Терапию эстрогенами рекомендуется назначать в возрасте 15 лет, когда костный возраст достигает максимума. Эстроген-гестагенные препараты применяются в период, когда нужно поддержать фертильность.

Синдром Нунан

Встречается с частотой 1 на 10 000–25 000 всех новорожденных. Фенотипически дети схожи с синдромом Шерешевского–Тернера, но в отличие от последнего имеют нормальный набор хромосом (46XX или 46XY). Заболевание встречается у мальчиков и у девочек [6].

Дети с синдромом Нунан имеют выраженные симптомы дисэмбриогенеза: широко расставленные бледно-голубые или сине-зеленые глаза, низко посаженные уши, высокое арочное небо, небольшую нижнюю челюсть (микрोगнатия). У многих детей короткая шея с избытком кожной ткани и низкая линия роста волос на задней части шеи. Около 50–70% низкорослые. При рождении они, как правило, имеют нормальную длину тела и вес, но со временем рост замедляется (низкий уровень соматотропного гормона (СТГ)). Специфическая деформация грудной клетки по типу «куриная грудь» (pectus carinatum) или «воронкообразная грудная клетка» (pectus excavatus) сочетается со сколиозом.

Большинство пациентов имеют порок сердца — наиболее часто стеноз легочной артерии, гипертрофическую кардиомиопатию. Нарушение в свертывающей системе крови проявляется чрезмерной кровоточивостью: длительными кровотечениями после травм или операций. У женщин отмечают меноррагии и родовые кровотечения.

У мальчиков часто встречается задержка полового развития. У большинства из них выявляется крипторхизм и гипоплазия тестикул, фертильность нарушена. Девочки с синдромом Нунан обычно не имеют отставаний в половом развитии и нарушений фертильности.

Большинство детей интеллектуально развиваются нормально, однако встречаются больные с выраженным снижением мнестико-интеллектуальных функций.

Синдром Свайера при 46XY (чистая дисгенезия)

Для больных с этим синдромом характерен женский фенотип — наружные и внутренние половые органы (матка и фаллопиевые трубы). В пубертатном возрасте отмечается недостаточное развитие вторичных половых признаков, первичная аменорея, гипергонадотропный гипогонадизм. Вместо половых желез у них имеются скопления неразвитой ткани (стрекковые гонады), неспособные секретировать тестостерон и АМГ. Кариотип определяется как 46XY. Эти аномальные половые железы часто малигнизируются, поэтому должны быть хирургически удалены в раннем детстве. Синдром встречается с частотой 1 на 30 000 новорожденных. Гонадный дисгенез вызывается мутацией гена SRY [7].

Пациенты с синдромом Свайера обычно выглядят как женщины и идентифицируют себя соответственно. ЗГТ начинают в подростковом возрасте, чтобы вызвать менструацию и развитие женских вторичных половых признаков, таких как развитие груди и оволосение. ЗГТ также помогает предотвратить остеопороз. Женщины с этим синдромом не имеют собственных яйцеклеток, но могут выносить беременность с помощью донорского эмбриона. В связи с риском перерождения стрекковых гонад в злокачественную опухоль рекомендуется их удалять.

Сертолиноклеточный синдром (Дель Кастильо)

Синдром изолированной аплазии сперматогенного эпителия сравнительно редкое заболевание, характеризуется

азооспермией при нормальном уровне тестостерона и ЛГ, но повышенном уровне ФСГ. Больные в физическом и половом развитии мало отличаются. Ведущим симптомом заболевания является бесплодие, кариотип нормальный (46XY), в очень редких случаях может отмечаться легкая гипоплазия яичек. При биопсии обнаруживается умеренное уменьшение извитых канальцев, отсутствие предшественников сперматозоидов и зародышевых клеток. Семенные канальцы выстланы только клетками Сертоли. Гистологическая картина напоминает ткань допубертатного тестикула. Функция клеток Лейдига не нарушена. Уровень тестостерона нормальный.

Приобретенные формы

Гипергонадотропный гипогонадизм развивается у больных в результате хирургической операции (опухоль, острый некроз тестикул), воспаления (при вирусном, туберкулезном паротите), телегамма- и химиотерапии. Длительное наблюдение за детьми с различными эндокринопатиями позволило выявить гонадную недостаточность у 42% у них.

Вторичный (центральный, гипогонадотропный) гипогонадизм

ГипоГ формируется в случае нарушения способности секреции гипоталамусом ЛГ-РГ или аденогипофизом — ЛГ и ФСГ. Результатом дефицита гонадотропинов является резкое снижение биосинтеза половых стероидов в тестикулах или в яичниках. Причиной гипоГ может быть врожденная и приобретенная патология гипоталамуса и гипофиза. В подавляющем числе случаев эта форма гипогонадизма диагностируется у юношей. У девушек это проявляется, прежде всего, первичной аменореей, которая может иметь множество других причин, в том числе при *apogexia nervosa*, травмах и опухолях ЦНС.

В норме ЛГ-РГ секретируется нейронами гипоталамуса. Выделение нейронами этого гормона носит импульсный характер. Последнее является необходимым условием для нормального функционирования гонадотропных клеток гипофиза. ЛГ в мужском организме стимулирует синтез андрогенов (С-19-стероидов), а ФСГ регулирует сперматогенез в тестикулах. В женском организме ЛГ также поддерживает биосинтез андрогенов, ФСГ стимулирует ароматизацию (ферментативная реакция), превращая андрогены в эстрогены. Синтез гормонов осуществляется под контролем различных генов, мутация которых может сопровождаться гипогонадизмом [8].

Клинически гипоГ проявляется симптомами дефицита андрогенов и отсутствием или задержкой полового созревания.

Врожденные формы

Большое количество пациентов с данной патологией свидетельствует о еще не известных мутациях в генах. Исследования в этом направлении привели к открытию нескольких генов, которые необходимы для развития и правильного функционирования ЛГ-РГ-зависимых нейронов гипоталамуса, дисфункция которых может привести к гипоГ без выпадения обоняния и с выпадением, как при синдроме Кальмана.

У отдельных мутаций разная пенетрантность и экспрессивность. Есть два биологических пути, которые могут привести к гипоГ. Первый берет начало в эмбриологии. ЛГ-РГ-секретирующие нейроны мигрируют из обонятельной луковицы к гипоталамусу во время эмбриогенеза. Мутации, которые мешают этой миграции, приводят к гипогонадизму с выпадением обоняния, т. е. к синдрому Кальмана. Второй путь предполагает наличие мутаций, которые вызывают аномальную

низкую активность ЛГ-РГ-секретирующих нейронов, прошедших нормальный путь миграции. Соответственно, развивается гипогонадизм без нарушений со стороны обоняния. Заболеваемость врожденным гипоГ встречается с частотой 1–10:100 000 живорожденных, две трети случаев приходится на синдром Кальмана, остальные это идиопатические формы.

Синдром Кальмана

Характеризуется задержкой или отсутствием полового созревания в сочетании с нарушением обоняния [8]. По разным оценкам встречается у 1 на 10 000–86 000 новорожденных, чаще у мальчиков. Исследователи выделяют четыре формы синдрома Кальмана (4-го типа), которые отличаются своей генетической природой. Наиболее распространенной формой является синдром Кальмана 1-го типа. Гипогонадизм при этом синдроме связан с дефицитом ЛГ-РГ. Дефект секреции гонадолиберина приводит к отсутствию или выраженному дефициту ЛГ.

У новорожденных часто выявляют микропенис и крипторхизм. В период полового созревания у юношей не развиваются вторичные половые признаки, такие как рост волос на лице и теле, изменение тембра голоса. Девушки не менструируют, молочные железы формируются плохо или не развиваются вовсе. Больные высокого роста с евнухоидными пропорциями тела.

При синдроме Кальмана обоняние либо уменьшается (гипосмия) или полностью отсутствует (аносмия). Этот специфический признак отличает синдром Кальмана от других форм гипоГ, которые не влияют на обоняние. Нужно учитывать, что часто люди не подозревают о дефекте обоняния, пока это не обнаружится специальными тестами. Обонятельные нейроны, так и нейроны, секретирующие ЛГ-РГ, в период эмбриогенеза совместно формируются, а затем мигрируют в разные отделы мозга. При этом синдроме формирование обоих нейронов происходит нормально, а миграция нарушена.

Клинические симптомы синдрома варьируются даже среди одной семьи: односторонняя почечная агенезия, «заячья губа» и «волчья пасть», «готическое» небо, хаотичные движения глазных яблок, потеря слуха и аномалии развития зубов. У некоторых пациентов диагностируют бимануальную синкенизию, при которой движения одной стороны зеркально повторяются другой. Бимануальная синкенизия сильно затрудняет выполнение задач, требующих действий только одной рукой (игра на музыкальном инструменте).

Лечение заключается в длительном введении гонадотропинов. При резкой гипоплазии яичек наряду с хориогонином применяют препараты тестостерона. В дальнейшем возможно лечение только ХГЧ.

Синдром Паскуалини (синдром плодовых евнухов)

Редкое заболевание, связанное с врожденной изолированной недостаточностью ЛГ и тестостерона. Содержание ФСГ в пределах нормы, сперматогенез активный. Некоторые авторы выявили у этой группы больных частичный дефицит ЛГ-РГ. Этого количества гормона достаточно, чтобы местно стимулировать клетки Лейдига для выработки тестостерона, необходимого для сперматогенеза и увеличения тестикул.

В пубертатном возрасте такие больные высокорослы, имеют евнухоидные пропорции тела, скудное оволосение на лице, подмышечных впадинах, лобке. Тестикулы нормальных размеров. Сперматогенез не нарушен [9, 10].

Септооптическая дисплазия (мутация гена *HESX1*, синдром *Morsier*)

Мутация гена *HESX1* ассоциирована с септооптической дисплазией, синдромом врожденного гипопитуитаризма, гипо-

плазией зрительного нерва и агенезом срединных структур головного мозга. Ген HESX1 кодирует белок, который играет важную роль в раннем развитии мозга [5, 11]. Описано четыре мутации этого гена. Заболевание встречается с частотой 1 на 10 000 новорожденных. Признаки и симптомы данного синдрома варьируют, но существуют три характерные черты: гипоплазия зрительного нерва, нарушение формирования структур вдоль средней линии мозга и гипоплазия гипофиза.

Гипоплазия зрительного нерва вызывает нарушение зрения в одном или обоих глазах. Клинические симптомы в виде косоглазия, нистагма, снижения остроты зрения, а при исследовании глазного дна — атрофии зрительного нерва выявляются уже на первом году жизни. Вследствие задержки визуального развития у младенцев, которые кажутся слепыми, зрение может улучшиться в течение первых нескольких месяцев жизни. У детей с односторонней или ассиметричной двусторонней гипоплазией зрительного нерва снижение зрения стойкое и необратимое.

Характерной чертой дисплазии является неправильное развитие срединных структур мозга (мозолистого тела), разделяющих правое и левое полушарие. Следствием аномалии развития мозга является снижение интеллекта.

Недоразвитие гипофиза приводит к дефициту тропных гормонов, необходимых для нормального роста, полового развития и других важных функций. С возрастом нарастает отставание в физическом развитии и низкорослость. В пубертатном периоде развивается гипоГ. В тяжелых случаях пангипопитуитаризма, когда гипофиз не производит никаких гормонов, в крови наблюдается постоянная гипогликемия.

Симптомы септико-оптической дисплазии могут существенно различаться. Некоторые исследователи предполагают, что они проявляются группой связанных синдромов, а не каким-то одним. Около трети людей с диагнозом дисплазии сочетают все три группы симптомов, у большинства две главные особенности. В редких случаях синдром Morsier ассоциирован с повторными эпилептическими припадками, задержкой развития и нарушением координации.

Дети с пангипопитуитаризмом должны получать соответствующую ЗГТ.

Генетические дефекты формирования аденогипофиза

Более десятка генных мутаций могут вызвать гипоплазию гипофиза, у большинства из них не наблюдается дисплазии зрительных нервов (KAL, GNRHR, PIT1, PROP1). Наиболее изученными являются гены PIT1 и PROP [12]. Мутации этих генов вызывает дефицит тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (ПРЛ), соматотропного гормона (СТГ), ЛГ и ФСГ, который может быть тотальный или парциальный. В детском возрасте чаще встречаются симптомы, связанные с дефицитом СТГ и ТТГ. В период созревания диагностируется отставание в половом развитии.

Мутация гена DAX1, ассоциированная с врожденной гипоплазией надпочечников и гипогонадотропным гипогонадизмом

Мутации в гене DAX1 вызывает X-хромосомную врожденную надпочечниковую гипоплазию и гипогонадотропный гипогонадизм. Ген DAX1 кодирует белок, который комплексируется с ядерным ДНК в гипоталамусе и гипофизе [13]. Роль DAX1 и других неопределенных аутосомно-рецессивных генов в развитии коры надпочечников пока не совсем ясна. DAX1 представляется необходимым для окончательной дифференцировки коры надпочечников у взрослых, но не у плода, поскольку последняя сохраняется у пациентов с делецией этого гена. Врожденная гипоплазия надпочечников встреча-

ется редко. Клинический опыт показывает, что эта болезнь встречается не так часто, как врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы (заболеваемость примерно 1 на 10 000–15 000 новорожденных по всему миру).

Врожденная гипоплазия коры надпочечников это потенциально смертельное заболевание при отсутствии ранней диагностики и лечения. X-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников связана с дефицитом глицеролкиназы и мышечной дистрофией Дюшена. Дефицит глицеролкиназы приводит к повышению концентрации триглицеридов в крови.

Заболевание встречается только у мальчиков и связано с измененной X-хромосомой.

У заболевших детей после рождения развиваются симптомы первичной глюкокортикоидной и минералокортикоидной надпочечниковой недостаточности и им ошибочно ставят диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников. У некоторых больных этот период может пройти относительно благополучно и проявляется в дальнейшем признаками хронической надпочечниковой недостаточности, а в период полового созревания задержкой пубертата [14]. ГипоГ сочетается с первичным дефектом сперматогенеза. У некоторых пациентов была диагностирована нейросенсорная глухота. Возможна внутриутробная задержка физического развития и аномалии наружных половых органов.

Изучение родословной больного позволяет заподозрить гипоплазию коры надпочечников. Похожие симптомы можно отметить у родственников мужского пола (братьев, дядей), но решающую роль в диагностике играет молекулярно-генетический анализ. ■

Продолжение статьи читайте в следующем номере.

Литература

1. Susan Y. Euling, Sherry G. Selevan et al. Role of Environmental Factors in the Timing of Puberty // *pediatrics.aappublications.org* 2007/.
2. Смирнов В. В., Макажан Н. В. Функциональная задержка полового развития: причины, диагностика, лечение // *Лечащий Врач*. 2012, № 1, с. 30–34.
3. Blondell R. D., Foster M. B. et al. Disorders of Puberty // *American Family Physician*. July. 1999, Vol 60, № 1.
4. Reproductive system // *Genetics Home Reference*. 2013. ghr.nlm.nih.gov.
5. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002, 232 с.
6. Дедов И. И., Петеркова В. А., Семичева Т. В., Волеводз Н. Н. Синдром Шерешевского—Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение). М.: Pharmacia, 2002. 48 с.
7. Шабалов Н. П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. М.: МЕДпресс, 2009.
8. Migeon C. J., Wisniewski A. B. Sexual Differentiation: From Genes to Gender // *Hormone Research*. 1998; 50: 245–251.
9. Hypogonadism in childhood By Mayo Clinic staff. 2011. www.mayoclinic.com.
10. Dandona P., Rosenberg M. T. A practical guide to male hypogonadism in the primary care setting // *PMC*. 2010.
11. Контева А. В., Дзенис И. Г., Бахарева В. А. Генетические нарушения гипоталамо-гипофизарной регуляции репродуктивной системы (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2000, № 3.
12. Marino M., Moriondo V. et al. Central Hypogonadotropic Hypogonadism Genetic Complexity of a Complex Disease // *PMC*. 2014.
13. Balsamo A., Antelli A. et al. A new DAX1 gene mutation associated with congenital adrenal hypoplasia and hypogonadotropic hypogonadism // *PMC*. 2005.
14. Nimkarn S., Maria I. New. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia // *PMC*. 2013.

Приверженность лечению при сахарном диабете 2-го типа: определение понятия, современные методы оценки пациентами проводимого лечения

М. Ф. Калашникова*, ¹, кандидат медицинских наук

И. Б. Бондарева**, доктор технических наук, доктор биологических наук

Н. В. Лиходей*

* ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** НИИ физико-химической медицины МЗ РФ, Москва

Резюме. В обзоре рассмотрен современный взгляд на проблему приверженности лечению, описаны прямые и непрямые методы оценки показателя приверженности, включая неспециализированные и специализированные диагностические шкалы (опросники).

Ключевые слова: приверженность лечению, сахарный диабет 2-го типа, инструменты оценки пациентами проводимого лечения.

Abstract. This review gives modern view on the issue of commitment to the treatment; Direct and indirect methods of commitment indicator assessment are described, including non-specialized and specialized diagnostic scales (questionnaires).

Keywords: commitment to the treatment, 2nd type diabetes mellitus, tools of the treatment assessment by the patients.

Современная концепция лечения больных сахарным диабетом (СД) определяется необходимостью пожизненного приема лекарственных препаратов и многоаспектного изменения образа жизни, включающего соблюдение принципов здорового стиля питания и адекватной физической активности, проведение самоконтроля гликемии, а также прохождение регулярного медицинского обследования с целью своевременного выявления и лечения поздних осложнений [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO, ВОЗ) невыполнение врачебных рекомендаций пациентами, страдающими хроническими заболеваниями, является глобальной медицинской проблемой, оказывающей существенное влияние на эффективность проводимого лечения, а также при-

водящей к серьезным экономическим последствиям в отношении потери времени, денег и усугубления течения заболевания [2]. В связи с этим изучение поведения пациентов с СД 2-го типа в отношении назначенной терапии приобретает важное клиническое и социально-экономическое значение. Выяснение причин низкой «приверженности лечению» и разработка различных стратегий, направленных на преодоление различных «барьеров», входят в число первоочередных задач современной системы оказания помощи больным СД 2-го типа.

Приверженность лечению: определение понятия

Большое число исследований, посвященных проблеме несоблюдения врачебных рекомендаций, предопределило формирование целостной концепции и специфической терминологии [3].

Одним из первых терминов, предложенных исследователями в начале 1950-х годов прошлого столетия для

обозначения проблемы соблюдения или несоблюдения пациентом рекомендаций врача, стало понятие «комплаенс» (от англ. compliance — уступчивость, податливость), от которого впоследствии произошли такие производные понятия, как «комплаентность» или «некомплаентность», относившиеся к оценке степени приверженности лечению. Однако термин «комплаенс» вскоре утратил популярность, так как в большей степени он определял характер поведения пациента лишь по отношению к назначенному медикаментозному лечению. Впоследствии в качестве альтернативы был предложен термин «приверженность» (от англ. adherence — соблюдение, следование) [4].

Согласно определению ВОЗ, под «приверженностью» понимают степень соответствия поведения пациента назначениям врача в отношении приема лекарственных препаратов, выполнения рекомендаций по питанию и/или изменению образа жизни» [1]. Данное понятие более точно описы-

¹ Контактная информация:
marina_kalash@mail.ru

вает и подчеркивает взаимодействие врача и пациента в принятии решений, чем выражение идеи подчинения медицинским предписаниям.

Приверженность лечению можно разделить на три составляющие: «постоянство» (продолжительность времени выполнения пациентом рекомендаций врача), «инициация приверженности» (начинает ли пациент проводить рекомендованное лечение) и «степень приверженности» (показатель выполнения пациентом предписаний врача в отношении дозы лекарственного препарата). При анализе степени приверженности лечению учитывают единичные пропуски приема препарата и так называемые «лекарственные каникулы», означающие прекращение лечения на 3 и более дней [5].

В современной медицине до настоящего времени сохраняется определенный конфликт биомедицинского подхода к лечению, при котором специалисты здравоохранения в первую очередь обращают внимание на клинические и метаболические аспекты, и биопсихосоциального подхода, в котором центральное место занимает сам больной как личность со своими психосоциальными особенностями. С учетом набирающей популярность биопсихосоциальной модели здоровья и болезни, в середине 1990-х годов было предложено еще одно более расширенное трактование концепции, определенное понятием «конкордантность» (от англ. concordance — соглашение, соответствие). Если модель взаимоотношения врача и пациента по типу «комплаенс» предусматривает простое выполнение пациентом врачебных инструкций, то модель «конкордантность» рассматривает процесс лечения как сотрудничество и партнерство [6]. В этой связи врач должен предоставить пациенту полноценную и достоверную информацию о его заболевании, состоянии, возможностях лечения. На каждом этапе обследования и лечения врач должен согласовывать свои действия с пациентом, детально информировать последнего о преимуществах и недостатках каждой манипуляции или назначения, а также адаптировать свои знания в соответствии с языковыми особенностями личности собеседника. В результате такого общения пациент начинает активно участвовать в процессе принятия медицинского решения по проблеме его собственного здоровья. По мнению экспертов, следствием

перехода от «комплаенса» к «конкордантности» должно стать появление у пациентов осознанной приверженности к лечению. Однако модель общения врача и пациента по принципу «конкордантности», несомненно, сложна и более трудоемка как для врача, так и для пациента, в связи с чем данная концепция не нашла большой поддержки со стороны врачей, так как повышение активности пациента приводило к существенному усложнению процесса работы с больным.

В настоящее время общепринятым и наиболее распространенным является понятие «приверженность лечению», которое рассматривается как комплексная модель поведения пациента в отношении своего здоровья и имеет более широкое трактование, чем комплаенс.

Экспертами рабочей группы Международного общества по фармакоэкономике и изучению исходов (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) было разработано стандартное определение «показателя приверженности лечению (ППЛ) (medication possession ratio)», который в настоящее время используется в качестве единицы измерения степени приверженности: ППЛ — это показатель приема пациентом назначенных лекарственных препаратов за определенный период времени [7]. Существуют несколько отличающихся определений данного показателя и подходов к его оценке. Но, не ограничивая общности, можно сказать, что ППЛ отражает количество дней (в процентах) получения или приема препарата за определенный период времени [8]. В качестве «определенного периода времени» может использоваться как фиксированный период, например, 365 дней для всех пациентов, так и варьируемый период, определяемый на основе конкретных дат назначения препарата каждому пациенту. Поскольку результаты, получаемые при этих подходах, могут различаться, необходимо описывать детали метода оценки показателя ППЛ при представлении получаемых результатов. Приверженность считается удовлетворительной или высокой при ППЛ $\geq 80\%$, тогда как при ППЛ $< 80\%$, а также при ППЛ $> 120\%$ и более — неудовлетворительной или низкой, хотя данная точка раздела (cut-off point) является весьма условной.

Известно, что высокая приверженность лечению не гарантирует достижения целевых уровней артериально-

го давления, показателей гликемии или липидного спектра [1]. Например, у пациента с артериальной гипертензией на фоне высокой приверженности лечению (проводит регулярный контроль артериального давления, ограничивает потребление соли и регулярно принимает гипотензивные препараты) может сохраняться высокое артериальное давление в случае неадекватно назначенной гипотензивной терапии лечащим врачом.

Однако, несмотря на определенные ограничения, существует тесная взаимосвязь между ППЛ и исходами заболевания. В метаанализе, проведенном Di Matteo и соавт., было показано, что для «комплаентных» пациентов число благоприятных исходов заболевания в 2,88 раза выше, чем для «некомплаентных» [9].

Низкая приверженность лечению — серьезная проблема современной медицины, приводящая к снижению эффективности лечения, увеличению числа госпитализаций и повторных посещений врача, снижению удовлетворенности пациента оказываемой медицинской помощью, а также к необоснованному назначению дополнительных лекарственных препаратов. С другой стороны, несоблюдение пациентами врачебных рекомендаций ведет к значительному увеличению стоимости лечения как для пациента, так и для всей системы здравоохранения.

Ключевыми вопросами современных исследований в рамках концепции являются методологические аспекты оценки степени приверженности лечению при различных заболеваниях, анализ основных причин низкой приверженности (так называемых «барьеров») и разработка современных подходов к ее улучшению.

Методы оценки показателя приверженности лечению

В настоящее время вопрос методологической оценки ППЛ до конца не решен. Проведение крупных научных исследований сопряжено с проблемой отсутствия единой общепринятой методики — так называемого «золотого стандарта» [10].

Для измерения ППЛ используются прямые и непрямые методы, однако все они имеют определенные достоинства и недостатки [11] (рис.). Прямые методы расчета ППЛ достаточно трудоемки и требуют значительных финансовых затрат на их проведение. Помимо этого, они плохо при-

менимы в крупных клинических исследованиях с большим числом участников-пациентов. Непрямые методы расчета ППЛ также не всегда отражают реальную ситуацию, так как не позволяют достоверно контролировать выполнение пациентом врачебных рекомендаций.

К прямым методам оценки приверженности относятся исследование концентрации лекарств или их метаболитов в биологических жидкостях (в крови, слюне или моче) или определение химических маркеров, содержащихся в лекарственном препарате. В реальной клинической практике подобные методы используются крайне редко из-за их высокой стоимости, а также имеют свои недостатки в связи с техническими ограничениями на их рутинное использование. При проведении анализа биологических образцов требуется использование достаточно сложных методов популяционного моделирования и компьютерных программ для интерпретации данных.

Еще одним прямым способом оценки приверженности является процесс мониторингирования приема лекарственных препаратов пациентом при непосредственном наблюдении со стороны медицинского персонала или обученного родственника, но данный способ имеет существенные ограничения в типичной практике лечения.

К косвенным методам оценки приверженности относят электронный мониторинг, подсчет принятых/непринятых таблеток, анализ административной базы данных, анализ дневника пациента, проведение анкетирования с использованием специально разработанных опросников (диагностических шкал).

Электронный мониторинг, проводимый с помощью микропроцессора, вмонтированного в крышку емкости с лекарством, является одним из самых точных и наиболее часто используемых косвенных методов, который максимально приближен к «золотому стандарту» [12]. Данные микроэлектронные устройства (MEMS) позволяют получить детальную информацию об использовании медикаментов, включающую отчет о дате и времени приема препарата. Микропроцессор также может быть встроен в ручку-инжектор для введения инсулина. Несмотря на то, что достоверность электронного мониторинга измерения приверженности лечению была доказана

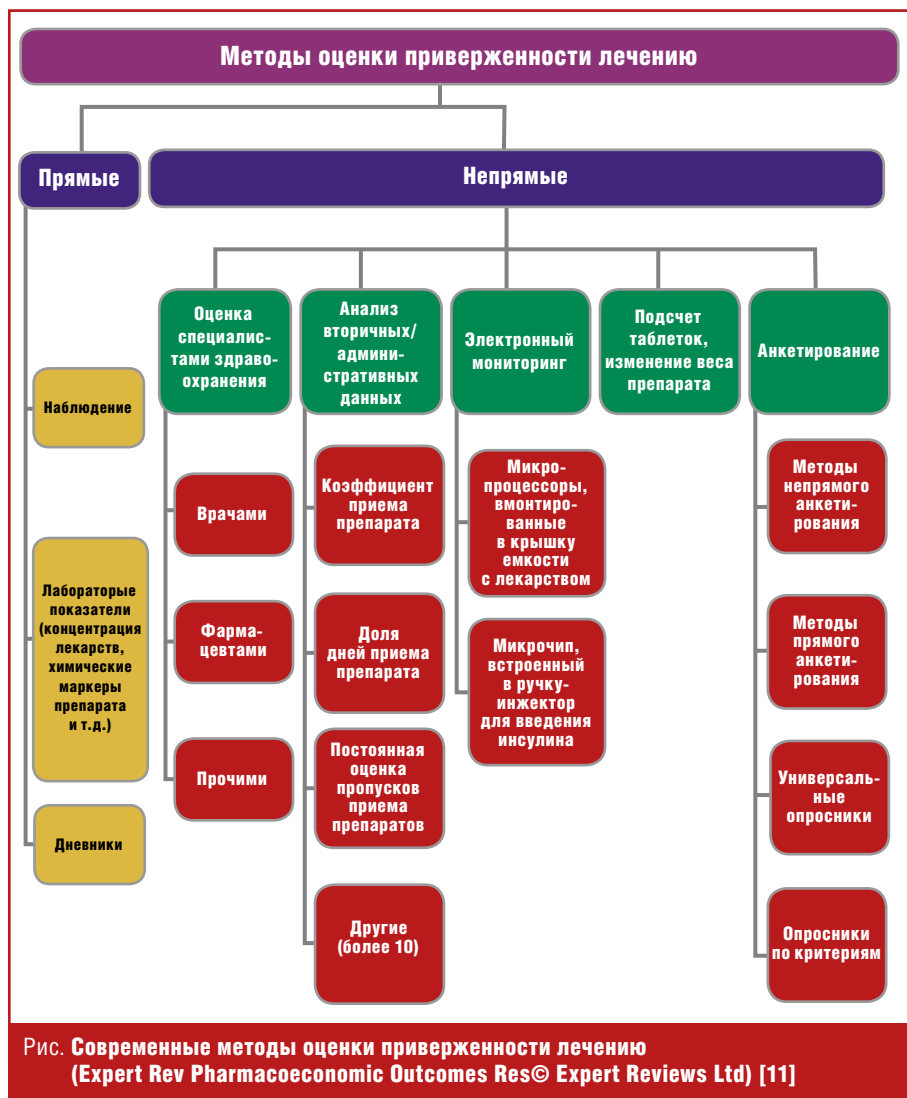


Рис. Современные методы оценки приверженности лечению (Expert Rev Pharmacoeconomic Outcomes Res© Expert Reviews Ltd) [11]

во многих клинических исследованиях, включая пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, высокая стоимость данного метода является существенным недостатком и ограничивает его широкое применение на большой выборке пациентов. Также следует отметить, что процессор фиксирует лишь само действие — открытие емкости с лекарственным средством, а не реальный факт его приема.

Подсчет количества израсходованных и неизрасходованных таблеток требует проведения частых контрольных визитов пациента к врачу. Данный способ оценки приверженности также не способен предоставить абсолютно достоверную информацию, так как пациент может выбрасывать непринятые таблетки перед посещением врача. В то же время данный способ признан одним из наиболее точных косвенных методов оценки ППЛ, и именно этот способ наиболее часто используется в крупных международных клинических исследованиях.

К менее точным косвенным методам также относят анализ медицинской электронной базы данных (учет повторно выписанных рецептов, частоты посещения специалистов и проведения лечебно-диагностических мероприятий), а также «анализ дневника пациента» или первичной документации (истории болезни). По информации, взятой из аптечных отчетов об отпуске рецептурных препаратов, можно рассчитать соотношение числа дней лечения, обеспеченных ранее выданным пациенту лекарственным препаратом, к числу дней, прошедших между окончанием срока приема и получением новых упаковок медикаментов.

Все вышеперечисленные косвенные способы оценки ППЛ лишь подтверждают факт получения пациентом лекарственного препарата, однако они не могут являться доказательством, что больной действительно регулярно принимал данное лекарство, соблюдая время и рекомендованные дозы препарата.

Относительная трудоемкость вышеописанных методик исследования ППЛ, их высокая стоимость и невозможность применения на большой выборке пациентов в условиях практической медицины определили необходимость создания новых способов и возможностей оценки ППЛ. Для этой цели экспертами были разработаны и внедрены в практику различные опросники (синоним — диагностические шкалы) для пациентов, основанные на понимании особенностей течения того или иного заболевания [13]. Подобные диагностические шкалы, так называемые «Инструменты оценки пациентами проводимого лечения» (Patient-Reported Outcomes Measures (PROMs)), позволяют всесторонне анализировать не только приверженность лечению, но и многие другие важные аспекты оказания медицинской помощи, включая качество жизни, удовлетворенность лечением. Результаты исследований используются для совершенствования системы здравоохранения.

Диагностические шкалы разрабатываются на основе теории тестирования. Затем в ходе исследований определяются их психометрические и клинометрические свойства, к которым относят:

- валидность (от англ. validity — достоверность, происходит от лат. validus — сильный) — означает соответствие проведенного измерения запланированному, т. е. валидность показывает, в какой степени шкала измеряет именно то, для измерения чего она создавалась; применительно к исследованиям, посвященным диагностике и лечению, результат можно считать достоверным, если он не подвержен влиянию систематических ошибок;
- надежность (от англ. reliability) — определяет воспроизводимость результатов тестирования, их точность и определяется как вероятность того, что при повторных измерениях будет получен тот же результат при условии равенства других параметров;
- чувствительность (от англ. — responsiveness) — способность отражать происходящие изменения, погрешность результата измерения — отклонение результата измерения от истинного (действительного) значения измеряемой величины;
- минимальное клинически значимое различие — наименьшая разни-

ца в значениях по шкале качества жизни, которая воспринимается пациентом как существенная и которая может повлиять на программу лечения пациента.

Для оценки приверженности лечению проводится прямое и не прямое анкетирование пациентов, с использованием неспецифических (универсальных), применимых к различным заболеваниям, и специфических опросников, разработанных для конкретных заболеваний [11]. При прямом анкетировании исследователь, объяснив правила заполнения анкеты, присутствует при ее заполнении, поясняя возникшие у пациентов вопросы. Прямое анкетирование позволяет получить от респондентов большое количество информации с высокой степенью достоверности в рамках любых как внутренних, так и внешних исследований. Несомненными преимуществами прямого метода является возможность разъяснения больным непонятных вопросов и полный возврат анкет.

Почтовое анкетирование предполагает рассылку анкет по почте, факсу или электронной почте. Используется при проведении внешних исследований (фундаментальные научные исследования на региональной выборке). К издержкам данного метода относится отсутствие контроля за заполнением анкет и низкий процент возврата, а его преимуществами являются низкая стоимость, дополнительные возможности в построении выборки, возможность проведения региональных опросов в большой по численности выборке пациентов.

Таким образом, изучение различных аспектов проводимого лечения с позиции самого пациента и последующее практическое применение полученных результатов исследований для каждого конкретного заболевания определяют перечень достоверных диагностических шкал, которые наилучшим образом проявили себя в исследованиях на популяционном уровне.

Общая характеристика диагностических шкал, используемых для оценки пациентами проводимого лечения сахарного диабета 2-го типа

Сахарный диабет 2-го типа — хроническое заболевание, требующее от пациента пожизненного соблюдения врачебных рекомендаций, что предопределило возникновение поня-

тия «поведение, связанное с диабетом». Этот термин объединяет сразу несколько принципов лечения пациентов с СД 2-го типа, включающих не только необходимость ежедневного и пожизненного приема различных лекарственных препаратов, но и соблюдение диетических рекомендаций, индивидуального режима физической активности, проведение регулярного самоконтроля уровня гликемии и самостоятельной адаптации дозы инъекционных сахароснижающих препаратов, а также ведение «дневника пациента». Кроме перечисленных условий достижения целевых показателей лечения пациентам рекомендовано ежегодное прохождение обследования с целью профилактики, своевременной диагностики и лечения хронических осложнений данного заболевания. При СД показатель приверженности лечению в отношении приема лекарственных препаратов является крайне важным, но не единственным условием достижения индивидуальных целевых показателей удовлетворительного уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного профиля.

По мнению проф. Е. Г. Старостиной, современная концепция лечения заболевания включает много различных аспектов и требует от больных ежедневного решения возникающих проблем, что является ключевым моментом терапии для достижения более благоприятных исходов заболевания и повышения качества жизни [14].

Важнейший клинический показатель оценки эффективности сахароснижающей терапии — гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) является индикатором долгосрочного риска развития хронических осложнений СД, но он не отражает степень достижения оптимального качества жизни пациента при данном заболевании, а также не отражает существующие барьеры и проблемы, с которыми сталкивается пациент.

Разработка и внедрение в практику достоверных диагностических шкал для самостоятельной оценки пациентами проводимого лечения СД 2-го типа являются первоочередной задачей современной диабетологии.

Анализ результатов, полученных в ходе проведения опроса лиц с СД, позволяет получить более полную информацию о применении новых лекарственных препаратов, высветить нужды и потребности больных, обосновать включение психосоциальных методов поддержки пациентов

в условиях типичной практики лечения и разработать ориентированные на пациента стандарты оценки эффективности внедряемых инновационных медицинских технологий.

В систематическом обзоре, посвященном изучению проблемы приверженности лечению и методам ее оценки, J.A. Cramer приводит описание основных диагностических шкал, используемых для комплексной оценки пациентом проводимого лечения СД [15]. К ним относятся:

- 1) целевые опросники (позволяют установить дополнительные преимущества альтернативного метода лечения или способа введения лекарственного препарата и выявить различия в альтернативных подходах к лечению);
- 2) опросники по оценке качества жизни (включают исследование в трех основных сферах функционирования человека: физической, психологической и социальной);
- 3) эпидемиологические опросники по оценке приверженности лечению (применяются для выявления психосоматических проблем, уровня знаний, проблем и сложностей, связанных с выполнением рекомендаций по образу жизни);
- 4) опросники по изучению удовлетворенности пациентов лечением (используются для оценки качества оказания диабетологической помощи с целью разработки современных стратегий по ее усовершенствованию).

При проведении наблюдательных клинико-эпидемиологических исследований для выявления психосоциальных и поведенческих особенностей жизни людей с СД обычно используют одновременно несколько различных диагностических шкал, так называемую «батарею тестов» — серию опросников, каждый из которых определяет область специфических проблем. Оценка различных аспектов медицинской помощи пациентом является важным показателем его общего состояния, независимым прогностическим фактором и инструментом для выбора дальнейшей тактики лечения.

Общие опросники по оценке приверженности лечению

Одним из самых известных и общепризнанных общих (неспециализированных) опросников, оценивающих приверженность лечению, является диагностическая шкала Мориски—Грина

(4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)), которая широко применяется в клинической практике с 1986 г. [16]. Это клинико-психологическая тестовая методика, предназначенная для оценки приверженности лечению и скринингового выявления недостаточно комплаентных больных в типичной лечебной практике.

Данный опросник впервые был изучен в группе больных с артериальной гипертензией, и на основе классической теории тестирования была продемонстрирована его достоверность. В результате исследования была показана корреляция между высоким уровнем приверженности пациентов со стабильным снижением уровня артериального давления, т.е. с достижением долгосрочной цели лечения. По мнению авторов, данная шкала демонстрирует 44% чувствительность и 47% специфичность. Данные показатели свидетельствуют, что диагностическая шкала Мориски—Грина не позволяет выявить практически половину пациентов, которые на самом деле являются неприверженными лечению. Peneiro et al. [17] и Garsia et al. [18] выделили «низкую приверженность» как основной параметр при проведении процедуры валидизации шкалы Мориски—Грина и получили показатели чувствительности и специфичности — 53,1% и 32% соответственно. Таким образом, от 2/3 до половины от всех «неприверженных» пациентов были ошибочно отнесены в группу приверженных лечению.

Первая версия шкалы Мориски—Грина состояла из четырех вопросов, оценивающих забывчивость пациентов в отношении приема лекарственных препаратов, неаккуратность (небрежность) приема препаратов, прекращение приема препаратов в случае субъективного улучшения самочувствия и прекращения приема препаратов при ухудшении самочувствия. В оригинальной шкале каждый пункт оценивается по принципу «Да/Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 0 баллов, а ответ «Нет» — в 1 балл. Больные, набравшие 4 балла, расцениваются как высокоприверженные лечению, набравшие 2 балла и менее — как низкоприверженные лечению, набравшие 3 балла считаются недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию низкой приверженности лечению.

В настоящее время шкала MMAS-4 используется для проведения стан-

дартного медицинского обследования людей с хроническими заболеваниями. Шкала может применяться для выделения контингента больных, которые недостаточно привержены лечению, и нуждающегося в дополнительном внимании со стороны врача. Наконец, она часто используется в научных исследованиях как основной инструмент и эталон для сравнения при разработке новых, более расширенных и специализированных шкал. Следует отметить, что данная шкала в большей степени позволяет оценить пациентский комплаенс, а не приверженность, то есть долю препаратов для длительного (в том числе пожизненного) приема, принятых в нужное время и в нужной дозировке.

В 1988 г. диагностическая шкала Мориски—Грина была модифицирована и увеличена до 8 вопросов (8-item MMAS) [19]. Авторы провели анализ психометрических характеристик и протестировали согласованную и предикторную валидность при применении структурированной шкалы в группе больных с артериальной гипертензией. В работе было показано, что расширенная шкала MMAS-8 обладает адекватными психометрическими свойствами для выявления «неприверженности» при артериальной гипертензии (показатель надежности Кронбаха $\alpha = 0,83$) и в значительной степени коррелирует с достигнутым результатом контроля артериального давления ($p < 0,05$). Используя пороговый уровень суммарного балла < 6 , чувствительность диагностической шкалы составила 93%, специфичность 53%.

Таким образом, данный опросник является надежным и достоверным способом оценки приверженности лечению и может использоваться в качестве скринингового инструмента среди пациентов, страдающих различными хроническими заболеваниями. Учитывая медицинское и экономическое бремя низкой приверженности лечению, крайне важно иметь надежные и простые в практическом применении инструменты для ее оценки [20].

Специализированные опросники для оценки приверженности лечению при сахарном диабете 2-го типа

Сахарный диабет — хроническое заболевание, при котором, по мнению большинства исследователей,

наблюдается неудовлетворительная приверженность пациентов лечению. По мнению D. C. Ziemer, несоблюдение пациентами с СД 2-го типа врачебных рекомендаций является результатом неэффективной системы обучения и содействия, наряду с недостаточной мотивацией больных в отношении изменения образа жизни [4]. Ведущими причинами низкой приверженности лечению среди больных СД 2-го типа являются личностные и психологические особенности пациентов, клинические особенности заболевания, особенности и характер проводимой терапевтической программы, социально-экономические факторы и особенности организации медицинской помощи.

Регулярный и своевременный прием лекарственных препаратов, влияющий на нормализацию уровня гликемии, является важным, но не единственным условием достижения целевых показателей лечения при СД 2-го типа.

Во многом успех определяется такими факторами, как соблюдение рекомендаций по диете и физической активности, регулярностью проведения самоконтроля уровня гликемии и динамической оценкой уровня гликозилированного гемоглобина, своевременной диагностикой отдаленных осложнений СД 2-го типа, проведением мероприятий, направленных на профилактику развития осложнений, а также лечением таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ожирение, ишемическая болезнь сердца.

Многоплановый подход к лечению СД 2-го типа диктует необходимость формирования у больных «поведения, связанного с диабетом». Лечение этого распространенного заболевания — длительный пожизненный процесс, успех которого в значительной степени будет определяться не только качеством оказания медицинской помощи, но и осознанным и мотивированным выполнением рекомендаций врача по лечению и образу жизни. Большое значение имеет степень информированности пациента о возможных осложнениях СД при несоблюдении вышеуказанных рекомендаций.

Для оценки приверженности пациентов рекомендациям, касающимся образа жизни, самоконтроля и профилактики осложнений СД 2-го типа, созданы и продолжают создаваться специализированные диагностические шкалы.

D. J. Toobert опубликовал результаты анализа надежности и достоверности

(валидности) предложенной в 2000 г. Объединенной шкалы по изучению различных аспектов поведения пациента, связанного с СД (The Summary of Diabetes Self-Care (SDSCA)) [21].

В данный обзор было включено 7 исследований с общим числом пациентов с СД 2-го типа 1988 человек (2 наблюдательных и 5 интервенционных исследований). Из 5 интервенционных исследований только в одном проводились обучающие мероприятия в условиях групповых занятий, которые касались как диеты, так и физической активности. В остальных исследованиях медицинские мероприятия проводились индивидуально (врач/пациент) и касались различных аспектов корректировки питания при СД, которую осуществляли либо диетологи, либо исследовательская команда специалистов, либо команда врачей.

Основными доменами опросника SDSCA являлись: анализ общих диетических предпочтений, специфических диетических предпочтений, физической активности, проведения самоконтроля гликемии, самоконтроля, правил ухода за ногами при СД, курения. Исследования проводились среди пациентов в возрасте от 45 до 67 лет, с длительностью заболевания от 6,3 до 13 лет. Количество пациентов на инсулинотерапии варьировало от 15,5% до 67%. Среднее значение и стандартное отклонение для каждой субшкалы в каждом из исследований имело достаточно информации для проведения сравнительного анализа (более высокие проценты отражали большую степень приверженности по соблюдению рекомендаций по правильному образу жизни).

Проанализировав психометрические свойства данного инструмента, авторы сделали вывод, что опросник SDSCA является кратким, достаточно надежным и валидным способом оценки пациентами их действий в отношении «поведения, связанного с диабетом», который может использоваться как в научных исследованиях, так и в клинической практике. В конце статьи приводится полный текст вопросов и методика подсчета в баллах исследуемых категорий.

C. A. Prado-Aguilar разработал процедуру валидации специализированной диагностической шкалы — Опросника по оценке приверженности лечению (Attitude Toward Treatment Adherence Questionnaire), созданного для пациентов с СД 2-го типа, в осно-

ве которого был положен принцип личного отношения пациентов с СД 2-го типа к проводимому лечению [22]. В качестве сравнительного инструмента — «метода золотого стандарта» по оценке приверженности был выбран опросник непосредственного подсчета количества принятых таблеток в день — пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) (метформин и/или глибенкламид), числу (кратности) приемов в день, выяснению дозировок принимаемых препаратов. Чувствительность изучаемого опросника составила 68,1%, а специфичность — 77,4%.

Серьезной проблемой в лечении больных с СД 2-го типа является несоблюдение пациентами рекомендованного режима приема ПССП. R. P. Herts изучал приверженность лечению пациентов с СД в течение 12 месяцев [10]. Для оценки ППЛ использовались не прямые методы — аптечные отчеты и записи в первичной документации о повторно выписанных рецептах. Среди 6090 пациентов 37% прерывали прием назначенных ПССП и 46,2% не соблюдали режим приема лекарственных препаратов. В тех случаях, когда лечение СД 2-го типа начиналось с инсулинотерапии, пациенты прерывали его в 3 раза чаще по сравнению с теми, кто в качестве первого шага лечения заболевания получал ПССП. Было показано, что низкая приверженность лечению отрицательно влияет на уровень HbA_{1c} , а также приводит к увеличению числа плановых и экстренных госпитализаций и затрат на лечение.

Отсутствие единой стандартизированной терминологии и методологии по оценке приверженности лечению делает проблематичным проведение сравнительного метаанализа. В то же время комплексная оценка приверженности лечению при хронических заболеваниях крайне важна, так как позволяет определить взаимосвязь между приверженностью и клиническими исходами заболевания.

В систематическом обзоре J. A. Cramer проведен сравнительный анализ 139 научных исследований по оценке приверженности лечению среди пациентов с хроническими заболеваниями: артериальной гипертензией (32% от общего числа проанализированных работ), дислипидемией (13%) и сахарным диабетом (27%) за период с 2000 по 2005 годы [15]. Для оценки показателя приверженности лечению

применялись различные методические подходы. Большинство исследователей для расчета ППЛ проводили анализ аптечных отчетов о повторной выдаче рецептов на получение лекарственных препаратов, регистрируемых в единой электронной базе данных. Реже в исследованиях использовались различные диагностические шкалы по оценке ППЛ, еще реже — электронные мониторинговые системы приема медикаментов и подсчет принятых таблеток. Автор систематического обзора подчеркивает, что предложенные в различных публикациях определения понятия «приверженность лечению» не всегда соответствовали определению, разработанному экспертами рабочей группы Международного общества по фармакоэкономике и изучению исходов. В большинстве исследований ППЛ оценивали в течение одного года; было отмечено, что данный показатель практически не менялся в зависимости от класса лекарственных препаратов. Процент пациентов с ППЛ > 80% составил 59%. Для гипотензивной терапии этот показатель составил 64%, для пероральной сахароснижающей терапии — 58%, для гиполипидемической терапии — 51%. В заключение автор подтверждает наличие положительной взаимосвязи между более высоким уровнем приверженности лечению и более благоприятными исходами соответствующих заболеваний.

В связи с тем, что в мире в настоящее время отсутствует единый стандартизированный метод оценки приверженности лечению, одной из основных сложностей измерения ППЛ является низкая точность имеющихся в распоряжении методов и их высокая стоимость. Клиницисты в большинстве случаев должны полагаться на собственное мнение, однако, к сожалению, это не более чем случайное суждение о предполагаемом уровне приверженности лечению, даже среди тех пациентов, которых практикующий врач считает высокоприверженными к проводимой терапии. Даже в том случае, когда пациенты говорят, что они не принимают все предписанные им препараты, они склонны преувеличивать их истинный уровень приверженности. Ключевым вопросом любой диагностической шкалы является: «Пропускали ли вы прием хотя бы одной предписанной Вам таблетки в течение последней недели?» Любое подтверждение пропуска приема пред-

писанного лечения является сигналом о наличии низкой приверженности лечению.

Таким образом, основными инструментами по оценке приверженности при СД 2-го типа являются диагностические шкалы — общие и специализированные опросники, оценивающие в большей степени «комплаентность» в отношении приема лекарственных препаратов, и опросники, анализирующие «поведение, связанное с диабетом» (оценка самоконтроля, соблюдения рекомендаций по образу жизни и мероприятий по профилактике осложнений). Существование большого числа различных опросников и постоянно растущее число научных публикаций, посвященных различным аспектам оценки приверженности лечению при сахарном диабете 2-го типа, свидетельствуют о значительном интересе ученых и практических врачей к данной проблеме.

В следующем обзоре будут освещены вопросы, касающиеся существующих барьеров, влияющих на степень выполнения рекомендаций врача, а также рассмотрены пути их преодоления. ■

Литература

- World Health Organization: Adherence to long-term therapies: evidence for action. 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf.
- Haynes R. B., McDonald H., Garg A. X., Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; CD000011.
- DiMatteo M. R., Giodani P. J., Lepper Y. S., Croghan T. W. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis // *Med. Care.* 2002; Sep; 40 (9): 794–811.
- Ziemer D. C., Miller C. D., Rhee M. K. et al. Clinical inertia contributes to poor diabetes control in a primary care setting // *Diabetes Educ.* 2005; 31 (4): 564–571.
- Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (5): 487–497.
- Horne R., Weinman J., Barber N., Elliot R., Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking // Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R & D. 2005.
- The ISPOR Compliance and Persistence SIG Definitions Working Group. www.ispor.org/sigs/medication.asp
- Mason B. J., Matsuyama J. R., Jue S. G. Assessment of sulfonylurea adherence and metabolic control // *Diabetes Educ.* 1995; 21 (1): 52–57.
- Benner J. S., Tierce J. C., Ballantyne C. M. et al. Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy // *Pharmacoeconomics.* 2004; 22 (suppl 3): 13–23.
- Hertz R. P. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance // *Clin. Ther.* 2005; 27: 1064–1073.
- Wilke T., Müller S. Nonadherence in Outpatient Thromboprophylaxis after Major Orthopedic Surgery: A Systematic Review // *Expert. Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2010; 10 (6): 691–700.
- Atkinson M. J., Sinha A., Hass S. L. et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease // *Health Qual. Life Outcomes.* 2004; 2: 12.
- Skovlund S. E. Patient-reported Assessments in Diabetes Care: Clinical and Research Applications // *Current Diabetes Reports.* 2005; 5: 115–123.
- Старостина Е. Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации. Автореферат дисс. док. мед. наук. М., 2003.
- Cramer J. A. A systematic review of adherence with medications for diabetes // *Diabetes Care.* 2004; 27: 1218–1224.
- Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // *Med. Care.* 1986; 24: 67–74.
- Pineiro F., Gil V., Donis M., Orozco D., Pastor R., Merino J. The validity of 6 indirect methods for assessing drug treatment compliance in arterial hypertension // *Aten. Primaria.* 1997; 19 (7): 372–374.
- Garcia A., Leiva F., Martos F., Garcia A., Prados D., Sanchez F. How to diagnose adherence to treatment in primary health care? // *Medicina de Familia.* 2000; 1: 13–19.
- Morisky D. E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H. J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2008; 10 (5): 348–354.
- Intas G., Kalogianni A., Stergiannis P., Bratakos M. et al. Development and validation of a diabetes self-care activities questionnaire // *Journal of Diabetes Nursing.* 2012, Vol. 16, № 3, P. 100–110.
- Toobert D. J., Hampson S. E., Glasgow R. E. The Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure Results from 7 studies and a revised scale // *Diabetes Care.* 2000; 23: 943–950.
- Prado-Aguilar C. A., Martínez Y. V., Segovia-Bernal Y. et al. Performance of two questionnaires to measure treatment adherence in patients with Type-2 Diabetes // *BMC Public Health.* 2009; 9: 38.

Исследование стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гиперандрогенией

Л. И. Великанова¹, доктор биологических наук, профессор

Н. В. Ворохобина, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Татарина

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Москва

Резюме. Исследованы стероидные профили мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у 28 женщин с гиперандрогенией в возрасте от 18 до 40 лет. У больных с гиперандрогенией и ожирением в сравнении с пациентами с нормальным весом повышены уровни свободного тестостерона и дигидротестостерона в крови, снижен уровень глобулина, связывающего половые гормоны, получены критерии увеличения активности 5 α -редуктазы и недостаточности 11 β -гидроксилазы.

Ключевые слова: гиперандрогения, ожирение, стероидные профили мочи, газовая хромато-масс-спектрометрия, дефекты надпочечникового стероидогенеза, метаболиты стероидов.

Abstract. Steroid profiles of urine of 28 female aged 18 to 40 with hyperandrogenism were investigated by gas chromatography – mass-spectrometry. Patients with obesity have increased levels of free testosterone and dehydroepiandrosterone in blood, the level of sex hormone-binding globulin is reduced and criteria of increasing the activity of 5 α -reductase and 11 β -hydroxylase deficiency are obtained.

Keywords: hyperandrogenism, obesity, steroid pprofiles of urine, gas chromatography — mass-spectrometry, defects in adrenal steroidogenesis, metabolits of steroids.

Среди гормональных расстройств, приводящих к нарушению репродуктивной функции женщин, большое место занимает гиперандрогения [1, 2]. Избыточное количество андрогенов в организме женщины является результатом нарушений в системе гипоталамус—гипофиз—яичники—надпочечники и проявляется в нарушении менструального цикла (МЦ) и репродуктивной функции [3]. Определение источника гиперпродукции гормонов представляется сложной задачей лабораторной диагностики [4, 5]. Авторы отмечают многообразие форм гиперандрогении (ГА) [6]. Это относится, главным образом, к надпочечниковой гиперандрогении (НГА), одной из частых при-

чин которой является стертая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН). У значительной части больных НГА может быть не связана с ферментными нарушениями биосинтеза стероидов [7]. В некоторых случаях ВГКН может протекать как синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Следует отметить, что ожирение рассматривается как один из клинических признаков СПКЯ, поскольку встречается у 30–50% больных. Исследование роли ожирения в патогенезе заболевания выявило, что оно изменяет чувствительность тканей к инсулину, стероидогенез и продукцию гонадотропинов [8, 9]. Несмотря на многочисленные исследования, остаются спорными и недостаточно изученными биохимические критерии стертой формы ВГКН [10, 11]. Отсутствие клинических маркеров стертой формы ВГКН, возможность развития вторичных форм ферментных наруше-

ний биосинтеза стероидов, сочетание НГА с СПКЯ осложняют поиск источника гиперпродукции андрогенов. Нет единой точки зрения в отношении критериев диагностики дефекта 21-гидроксилазы [12]. Определение 17-гидроксипрогестерона характеризуется высокой чувствительностью, но плохой специфичностью и в 85% случаев не позволяет диагностировать стертую форму ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы [10]. Таким образом, представляется актуальным поиск дополнительных биохимических маркеров стертой формы ВГКН. С помощью методов иммуноанализа не всегда можно решить эти трудные диагностические задачи. Функциональные тесты могут давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. Особое значение приобретают хроматографические методы анализа. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

¹ Контактная информация:
velikanovali@hotmail.ru

Таблица 1

Содержание в крови андрогенов и глобулина, связывающего половые гормоны, у пациентов с гиперандрогенией

Группа пациентов	М ± m					
	Тестостерон, нмоль/л	Свободный тестостерон, пг/мл	Дигидротестостерон, пг/мл	ГСПГ, нмоль/л	ДЭА-сульфат, мкг/мл	Андростендион, нг/мл
1. Здоровые (n = 20)	1,8 ± 0,5	1,4 ± 0,2	250 ± 25	73,3 ± 5,1	1,8 ± 0,2	2,8 ± 0,3
2. Пациенты с ГА (n = 28)	3,4 ± 1,0 p = 0,009	11,8 ± 3,1 p = 0,0002	967 ± 264 p = 0,01	1,6 ± 0,3	2,9 ± 0,3 p = 0,02	6,5 ± 0,8 p = 0,002
2.1. Пациенты с ГА, ИМТ 20–24 кг/м ² (n = 11)	1,9 ± 0,4 p = 0,2	2,7 ± 0,7 p = 0,07	371 ± 28 p = 0,04	87,0 ± 4,6 p = 0,6	1,9 ± 0,2 p = 0,9	2,7 ± 0,3 p = 0,5
2.2. Пациенты с ГА, ИМТ 30–40 кг/м ² (n = 17)	3,6 ± 1,2 p = 0,008	14,5 ± 3,7 p = 0,001	1109 ± 359 p = 0,01	19,2 ± 5,6 p = 0,0003	3,4 ± 0,3 p = 0,01	6,4 ± 0,7 p = 0,003

Примечание. Р — уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

Таблица 2

Содержание аденокортикотропного гормона и кортизола у пациентов с гиперандрогенией

Показатель	М ± m		
	Пациенты с ГА, ИМТ 30–40 кг/м ² (n = 17)	Пациенты с ГА, ИМТ 20–24 кг/м ² (n = 11)	Здоровые (n = 20)
АКТГ в 9 ч, пг/мл	23,5 ± 3,7	17,8 ± 6,7	27,2 ± 2,5
Кортизол в 9 ч, нмоль/л	400 ± 82	524 ± 66	385 ± 17
Кортизол в 21 ч, нмоль/л	120 ± 38	264 ± 61	142 ± 7
Кортизол на пробе с 2 мг дексаметазона, нмоль/л	31 ± 2,6	21,6 ± 3,5	39,4 ± 2,2

Примечание. Р — уровень статистической значимости различий по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

были разработаны критерии диагностики 11β-гидроксилазы и дополнительные критерии диагностики недостаточности 21-гидроксилазы [13–15]. Ряд исследователей придают большое значение диагностике ферментативных нарушений аденокортикального стероидогенеза и изучению стероидных профилей мочи (СПМ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) [16]. Для оценки нарушений надпочечникового стероидогенеза отсутствуют четкие критерии выбора лабораторных методик, сведения о диагностической значимости исследуемых параметров, референтные значения для них. Решение данных вопросов необходимо для усовершенствования диагностики и выработки адекватной терапии пациентов с ГА.

Материалы и методы исследования

Обследовано 28 женщин репродуктивного возраста с ГА в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст 25,9 ± 1,1). Пациенты с ГА были разделены на 2 группы: 11 человек с нормальным весом (индекс массы тела (ИМТ) = 22,8 ± 1,5 кг/м²) — 1-я группа и 17 человек с ожирением (ИМТ = 36,1 ± 1,3 кг/м²) — 2-я группа. У паци-

ентов 1-й группы признаком ГА был только гирсутизм, у пациентов 2-й группы, кроме гирсутизма, отмечены нарушения репродуктивной функции (бесплодие, нарушение менструального цикла, ановуляция по данным УЗИ). Контрольную группу составили 15 здоровых женщин в возрасте от 22 до 40 лет (средний возраст 28,5 ± 2,3). Определяли в крови уровни аденокортикотропного гормона (АКТГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, кортизола (К), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), иммунохемилюминесцентным методом, свободный тестостерон (СТ), 5α-дигидротестостерон (ДГТ), Δ4-андростендион (Δ4-А), 17-гидроксипрогестерон (17-ОНП) определяли в крови иммуноферментным методом наборами фирмы DRG International. Проводили пробы с 2 мг дексаметазона и с кортикотропином пролонгированного действия (препарат Синактен депо). Методом ГХ/МС определяли экскрецию стероидов с мочой [15, 16]. СПМ были получены на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS-

QP2010 ULTRA в ресурсном центре «Методы анализа состава веществ» Санкт-Петербургского государственного университета. С помощью этой методики идентифицировано 65 стероидов у больных с различными заболеваниями коры надпочечников. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы Statistica for Windows (версия 7.0). Количественные показатели представлены в виде М ± m, где М — среднее арифметическое значение, m — стандартное отклонение от среднего. Статистически значимым считался критерий достоверности p < 0,05.

Результаты и обсуждение

У больных с ГА установлено повышение уровней в крови Т, СТ, ДГТ, Δ4-А и ДЭА-С (табл. 1). У пациентов 1-й группы отмечено увеличение ДГТ в крови в сравнении с группой здоровых. Уровень 17-НП в крови не отличался от соответствующего уровня у здоровых (1,4 ± 0,13 нг/мл, p = 0,5). Однако уровень 17-НП в крови был выше верхнего референсного значения у 4 больных 1-й группы (2,1 ± 0,4 нг/мл). По данным классических тестов недостаточность ферментов аденокортикального стероидогене-

Таблица 3

Экскреция стероидов с мочой у пациентов с гиперандрогенией по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Наименование стероидов	М ± m, мкг/24 ч		
	Здоровые пациенты (n = 15)	Пациенты с ГА, ИМТ 20–24 кг/м ² (n = 11)	Пациенты с ГА, ИМТ 30–40 кг/м ² (n = 17)
Андростерон (An)	1108 ± 197	1642 ± 305	1796 ± 183*
Этиохоланолон (Et)	850 ± 180	2001 ± 372	960 ± 227
Андростендиол-17β (17β-dA2)	72 ± 13	338 ± 97**	379 ± 184
Дегидроэпиандростерон (ДЭА)	151 ± 28	787 ± 221**	468 ± 139
16-гидрокси-ДЭА	115 ± 28	1459 ± 257**	734 ± 158
11-оксоэтиохоланолон	191 ± 26	376 ± 99	195 ± 58
11-гидроксиандростерон	493 ± 82	614 ± 86	829 ± 244
11-гидроксиэтиохоланолон	282 ± 75	563 ± 166	253 ± 85
3,11,17-андростантриол (A3)	25 ± 11	397 ± 119*	103 ± 10
Андростентриол (dA3)	221 ± 50	897 ± 183*	329 ± 97
17-гидроксипрегнанолон (17P)	64 ± 28	188 ± 56*	724 ± 254
Прегнандиол (P2)	655 ± 159	2898 ± 932	841 ± 152
Прегнантриол (P3)	589 ± 69	1326 ± 232**	1127 ± 283
11-оксо-прегнантриол (11-ONP3)	17 ± 4	63 ± 14*	38 ± 15
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS)	29 ± 17	38 ± 12	653 ± 312*
Прегнендиол (dP2)	285 ± 93	573 ± 180*	436 ± 130
5-Прегнен, 3α, 16α, 20α-триол	114 ± 25	334 ± 133	220 ± 62
Прегнентриол (dP3)	269 ± 31	681 ± 188*	516 ± 126
Тетрагидрокортизон (THE)	1671 ± 252	2171 ± 541	2551 ± 519
Тетрагидрокортикостерон (THB)	62 ± 25	184 ± 46*	83 ± 24
Алло-тетрагидрокортикостерон	51 ± 18	326 ± 68*	174 ± 44*
Тетрагидрокортизол (THF)	578 ± 90	794 ± 167	892 ± 201
Алло-THF	560 ± 140	622 ± 140	1220 ± 348
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон	124 ± 38	202 ± 71	74 ± 31
α-кортолон	388 ± 69	548 ± 155	581 ± 161
β-кортолон	227 ± 82	227 ± 73	303 ± 105
β-кортол	59 ± 4	14 ± 4	303 ± 105
α-кортол	115 ± 24	139 ± 35	33 ± 9
Андростерон/этиохоланолон	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,2	2,2 ± 0,3*
11-OH-An/11-OH-Et	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,5	3,2 ± 0,6*
(THF + allo-THF + THE)/P3	7,7 ± 1,9	1,6 ± 0,6*	4,9 ± 1,3
(THF + allo-THF + THE)/P3-on	211 ± 29	56 ± 23*	87 ± 38
Алло-THB/THB	1,3 ± 0,5	1,7 ± 0,4*	1,1 ± 0,3
Алло-THF/THF	1,0 ± 0,2	0,72 ± 0,1	1,4 ± 0,1*
(THF + allo-THF + THE)/THS	142 ± 31	73 ± 23	67 ± 23*

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — уровень статистической значимости различий по сравнению с группой здоровых лиц.

за не была установлена. При проведении пробы с дексаметазоном у больных с ГА установлено снижение уровней Т, ДЭА-С, СТ и Δ4-А более чем на 70%, уровень 17-НП при проведении пробы

с Синактен депо составил $7,8 \pm 0,9$ нг/мл. Полученные на основании классических тестов результаты позволили отнести данных пациентов в группу с идиопатическим гирсутизмом. У пациентов

2-й группы были повышены уровни СТ, ДГТ и снижен уровень ГСПГ в сравнении с группой здоровых и пациентами 1-й группы, уровни в крови ДЭА-С и Т были повышены только в сравне-

нии с группой здоровых лиц (табл. 1). Многие исследователи отмечают в своих работах увеличение СТ и снижение ГСПГ у больных СПКЯ [8, 9]. У пациентов 1-й и 2-й групп уровни в крови АКГГ, К в 9 ч и 21 ч не отличались от соответствующих показателей у здоровых (табл. 2).

Методом ГХ/МС у пациентов 1-й группы установлено увеличение экскреции с мочой ДЭА и его метаболитов: 17 β -андростендиола (17 β -dA2), 16-ОН-ДЭА, андростентриола (dA3) и андростантриола (A3). Также отмечено повышение экскреции с мочой 17-ОН-прегнанолона (17P), прегнандиола, прегнантриола (P3), прегненолона (P-on), уменьшение соотношений (ТНФ + allo-ТНФ + ТНЕ)/P3 (меньше 3,0) и (ТНФ + allo-ТНФ + ТНЕ)/P-on (меньше 60), что свидетельствует о недостаточности 21-гидроксилазы (табл. 3). Кроме того, у двух пациентов 1-й группы определен 21-дезоксигидрокортизол, который детектируется при недостаточности 21-гидроксилазы. У пациентов 1-й группы установлено также увеличение экскреции с мочой тетрагидрокортикостерона (ТНВ) и allo-ТНВ и снижение соотношения allo-ТНВ/ТНВ, что является одним из критериев увеличения активности 5 α -редуктазы. У больных с ожирением установлены три критерия повышения активности 5 α -редуктазы: увеличение соотношений андростерон/этиохоланолон (An/Et), 11-ОН-An/11-ОН-Et и allo-тетрагидрокортизол/тетрагидрокортизол (табл. 3). Повышение экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола (ТНС) и снижение соотношения (ТНФ + allo-ТНФ + ТНЕ)/ТНС (меньше 50) указывает на недостаточность 11 β -гидроксилазы у пациентов 2-й группы. Признаком недостаточности 11 β -гидроксилазы является определение экскреции с мочой гексагидро-11-дезоксикортизола, который был детектирован у трех больных с ожирением (584 ± 125 мкг/24 ч). Кроме того, у двух пациентов определена экскреция с мочой 16-оксо-андростендиона (50 ± 11 мкг/24 ч), который не был обнаружен у здоровых и у пациентов 1-й группы.

Выводы

1. Сочетание классических тестов с определением экскреции с мочой метаболитов андрогенов, прогестин и глюкокортикоидов методом газовой хромато-масс-спектрометрии повышает точность диагностики дефектов адреналового стероидогенеза у больных с гиперандрогенией.

- У больных с гиперандрогенией и нормальным индексом массы тела установлено повышение экскреции с мочой дегидроэпиандростерона, 16-гидроксидегидроэпиандростерона, 17 β -андростендиола, андростентриола, прегнантриола, прегнантриолона, уменьшение соотношений (ТНФ + allo-ТНФ + ТНЕ)/прегнантриол (меньше 3,0) и (ТНФ + allo-ТНФ + ТНЕ)/прегнантриолон (меньше 60), что свидетельствует о недостаточности 21-гидроксилазы.
- У больных с гиперандрогенией и ожирением установлено снижение в крови уровня глобулина, связывающего половые гормоны, увеличение свободного тестостерона и дигидротестостерона в крови в сравнении с пациентами с гиперандрогенией и нормальным индексом массы тела и с группой здоровых.
- Увеличение активности 5 α -редуктазы в большей степени установлено у больных с ожирением и гиперандрогенией и характеризуется повышением экскреции с мочой андростерона, allo-тетрагидрокортикостерона, соотношений андростерон/этиохоланолон, 11-гидроксиандростерон/11-гидроксиэтиохоланолон, allo-тетрагидрокортикостерон/тетрагидрокортизол/тетрагидрокортизол в сочетании с увеличением уровня дигидротестостерона в крови.
- Недостаточность 11 β -гидроксилазы, установленная у больных с гиперандрогенией и ожирением, характеризуется увеличением экскреции с мочой тетрагидро-11-дезоксикортизола, гексагидро-11-дезоксикортизола и соотношением (ТНФ + allo-ТНФ+ТНЕ)/ТНС меньше 50. ■

Литература

- Доброхотова Ю. Э., Рагимова З. Э., Ильина И. Ю., Ибрагимова Д. М. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с.
- Azziz R., Sanchez L. A., Knochenhauer E. S. et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, № 2. P. 453–462.
- Чазай Н. Б., Фадеев В. В. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. 2009. № 3. С. 93–96.
- White P. C., Speiser P. W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase

- deficiency // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. № 3. P. 245–291.
- White P. S., Curnow K. M., Parcoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes // Endocr. Rev. 1994. Vol. 15. P. 421–438.
- Azziz R., Carmina E., Sawata M. E. Idiopathic hirsutism // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 347–362.
- Великанова Л. И. Лабораторная диагностика идиопатического гирсутизма // Российский семейный врач. 2004. Т. 8, № 2. С. 76–79.
- Беляков Н. А., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В., Великанова Л. И., Чубкин И. В. Метаболические и гормональные нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста. // Российский семейный врач. 2005. Т. 9, № 1. С. 27–33.
- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)/The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19. P. 41–47.
- Bachega T. A. S. S., Billerbeck A. E. C., Marcondes J. A. M. et al. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Clin. Endocrinol. 2000. Vol. 52. P. 601–607.
- Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The European Society for paediatric endocrinology and The Lawson Wilkins Paediatric endocrine society. Joint ESPE/LWPES CAH working group // Horm. Res. 2002. Vol. 58. P. 188–195.
- Özer G., Mungan N. Ö., Yüksel B. et al. Evaluation of patients with congenital adrenal hyperplasia // Ann. Med. Sci. 2000. Vol. 9. P. 108–112.
- Карцова Л. А., Великанова Л. И., Павлова Е. Г., Бессонова Е. А. Изучение особенностей стероидогенеза больных с различными заболеваниями коры надпочечников методами обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журнал аналитической химии. 2004. Т. 59. С. 1081–1087.
- Великанова Л. И., Шафигуллина З. Р., Ворохобина Н. В., Бессонова Е. А., Сильницкий П. А. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипоталамо-надпочечниковой системы // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51. № 6. С. 9–12.
- Серебрякова И. П., Ворохобина Н. В., Великанова Л. И., Сильницкий П. А., Стрельникова Е. Г. Особенности адреналового стероидогенеза у больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы // Проблемы эндокринологии. 2005. № 4. С. 22–27.
- McDonald J. G., Matthew S., Auchus R. J. Steroid profiling by gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-mass spectrometry for adrenal diseases // Hormones and Cancer. 2011. V. 2. С. 324–332.



Рис. Универсальные рекомендации, касающиеся питания больного СД 2-го типа (А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, А. Ю. Магомедова, С. С. Казарцева, О. В. Ястребова. Коморбидный больной сахарным диабетом на амбулаторном приеме у терапевта // Лечащий Врач. 2014. № 3)



Рис. Алгоритм ведения коморбидного пациента с выявленной гипергликемией и начало его медикаментозной терапии участковым терапевтом (А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, А. Ю. Магомедова, С. С. Казарцева, О. В. Ястребова. Коморбидный больной сахарным диабетом на амбулаторном приеме у терапевта // Лечащий Врач. 2014. № 3)

Таблица

Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: рекомендации Центра по контролю за заболеваниями (США) 2010 г.*

	Рекомендованные режимы	Альтернативные режимы
Госпитальная терапия	Режим А: цефотетан 2 г в/в каждые 12 ч или цефокситин 2 г в/в каждые 6 ч + доксциклин 100 мг внутрь или в/в каждые 12 ч Режим В: 克林дамицин 900 мг в/в каждые 8 ч + гентамицин 2 мг/кг в/в или в/м, затем 1–5 мг каждые 8 ч или 3–5 мг/кг каждые 24 ч	Ампициллин/сульбактам 3 г в/в каждые 6 ч + доксциклин 100 мг внутрь или в/в каждые 12 ч
Амбулаторная терапия	Цефтриаксон 250 мг в/м 1 раз + доксциклин 100 мг 2 раза/сут (14 дней) + метронидазол 500 мг 2 раза/сут (14 дней) или Цефокситин 2 г в/м (с пробенецидом 1 г внутрь) + доксциклин 100 мг 2 раза/сут (14 дней) + метронидазол 500 мг 2 раза/сут (14 дней) или Цефалоспорины II поколения 1 доза + доксциклин 100 мг 2 раза/сут (14 дней) + метронидазол 500 мг 2 раза/сут (14 дней)	Амоксициллин/клавулат 625 мг 3 раза/сут (14 дней) + доксциклин 100 мг 2 раза/сут (14 дней) или Цефтриаксон 250 мг в/м 1 раз + азитромицин 1 г 1 раз/неделю 2 раза + метронидазол 500 мг 2 раза/сут (14 дней)

* Т. Н. Савченко, А. З. Хашукова, И. Ю. Ильина, М. И. Агаева, И. А. Дергачева, М. Р. Нариманова. Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения // Лечащий Врач. 2014. № 12.

Таблица

Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: европейские рекомендации 2012 г.*

	Рекомендованные режимы	Альтернативные режимы
Госпитальные режимы	Цефокситин 2 г в/в 4 раза/сут или цефотетан 2 г в/в 2 раза/сут + доксциклин 100 мг внутрь или в/в каждые 12 ч затем доксциклин 100 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней Клиндамицин 900 мг в/в 3 раза/сут + гентамицин 2 мг/кг в/в, затем 1,5 мг/кг 3 раза/сут или 3–5 мг/кг 1 раз/сут затем 克林дамицин 450 мг 4 раза/сут до 14 дней или доксциклин 100 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней	Офлоксацин 400 мг в/в 2 раза/сут 14 дней + метронидазол 500 мг в/в 3 раза/сут 14 дней Ципрофлоксацин 200 мг в/в 2 раза/сут 14 дней + доксциклин 100 мг внутрь 2 раза/сут + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней Цефтриаксон 500 мг в/м 1 раз + азитромицин 1 г внутрь 8 дней Моксифлоксацин 400 мг 1 раз/сут 14 дней
Амбулаторные режимы	Цефтриаксон 500 мг в/м 1 раз или цефокситин 2 г в/м 1 раз с пробенецидом 1 г внутрь + доксциклин 100 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней + метронидазол 400 мг внутрь 2 раза/сут до 14 дней Офлоксацин 400 мг внутрь 2 раза/сут или левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз/сут + метронидазол 500 мг внутрь 2 раза/сут 10–14 дней	У пациентов высокого риска по гонококковой инфекции необходим цефтриаксон 500 мг в/м 1 раз при использовании фторхинолонов

* Т. Н. Савченко, А. З. Хашукова, И. Ю. Ильина, М. И. Агаева, И. А. Дергачева, М. Р. Нариманова. Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения // Лечащий Врач. 2014. № 12.

Заболевания молочных желез в практике акушера-гинеколога

Ч. К. Мустафин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены современные взгляды на диагностику заболеваний молочных желез у женщин, взаимосвязь гинекологических заболеваний и заболеваний молочных желез. Рассматриваются также результаты изучения, практического применения и перспективы новых диагностических методов.

Ключевые слова: женщины, заболевания молочных желез, диагностика.

Abstract. Modern views on diagnostics of mammal gland diseases in women were presented, as well as interconnection between gynaecological diseases and mammal gland diseases. The results of study, practical use, and prospects of new diagnostic methods were considered.

Keywords: women, mammal gland diseases, diagnostics.

Актуальность проблемы заболеваний молочных желез обусловлена прежде всего неуклонным ростом этой патологии во всем мире [1, 2]. Так, в популяции нераковые заболевания молочных желез встречаются у 30–70% женщин, а при одновременно имеющихся место гинекологических заболеваниях их частота возрастает до 76–97,8% [2]. В России ежегодно выявляется более 34000 новых случаев рака молочных желез, при этом отмечается значительное снижение возраста заболевших. У 25% женщин до 30 лет и у 60% — после 40 лет диагностируются дисгормональные заболевания молочных желез (мастопатии) [3]. Несмотря на то, что мастопатии не являются облигатным предраком, рак молочной железы встречается в 3–5 раз чаще на фоне диффузных дисгормональных доброкачественных заболеваний молочных желез и в 30–40 раз чаще при узловых формах мастопатии с явлениями пролиферации эпителия молочных желез [3]. В связи с этим значительно возрос интерес к доброкачественным заболеваниям, а снижение заболеваемости мастопатией — реальный путь к снижению частоты рака молочной железы. В целом рак молочной железы не является пред-

метом изучения и лечения врачей акушеров-гинекологов, но к ним часто обращаются женщины с проблемами, напрямую не связанными с содержанием специальности, в том числе и с проблемами, касающимися молочных желез. Поэтому акушеры-гинекологи могут существенно улучшить работу по сохранению здоровья женщины при экстрагенитальной патологии и при некоторых формах онкозаболеваний, в частности, при раке молочной железы. Несомненно, приоритетными для гинекологов являются вопросы диагностики и лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Поскольку молочные железы являются неотъемлемой частью репродуктивной системы женщины, решение проблемы ее оздоровления невозможно без наблюдения и исследования молочных желез, что несомненно должно входить в круг обязанностей акушеров-гинекологов. Выявление диффузной и очаговой патологии молочных желез и правильная трактовка полученных результатов обследования позволяют своевременно направить женщин на комплексное обследование и сориентироваться в правильном выборе метода лечения.

Традиционно в России и ряде других стран заболеваниями молочных желез занимаются в основном акушеры-гинекологи, онкологи. В связи с этим акушеры-гинекологи не могли уделять должного внимания обследованию

и лечению молочных желез в режиме скрининга (как это, например, проводится при заболеваниях шейки матки) [1, 2]. А без их участия врачами вышеназванных специальностей зачастую недооценивается весь спектр функциональных и органических нарушений репродуктивной системы в целом [2, 4]. Кроме того, следует отметить, что низкая выявляемость заболеваний молочных желез на ранних стадиях зачастую обусловлена недостатком знаний в области клинической маммологии у врачей акушеров-гинекологов, так как именно данная категория врачей является наиболее часто посещаемой среди женщин. При профилактическом осмотре акушером-гинекологом часто не включается состояние молочных желез в схему осмотра и сбора анамнеза пациентки. Вышеперечисленное свидетельствует о том, что ранняя диагностика патологии молочной железы представляется затруднительной. Важной задачей является организация взаимодействий врачей гинекологов и онкологов-маммологов. Участие врачей первичного звена в направлении женского населения на маммологический скрининг является важным инструментом снижения смертности от рака молочной железы.

Цель нашей статьи — дать краткую обзорную информацию о современных методах диагностики заболеваний молочных желез и возможных диагно-

стических критериях рака молочной железы.

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

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

Поэтому мануальное обследование должно дополняться комплексным рентгенологическим, ультразвуковым (УЗИ), радиотермометрией (РТМ-диагностика), электроимпедансной маммографией (ЭИМ), другими видами инструментальных исследований.

Основным методом объективной оценки состояния молочных желез на сегодняшний день является рентгенологическая маммография. Эта методика рентгенологического исследования позволяет своевременно распознать патологические изменения в молочных железах в 95–97% случаев [5]. Именно это качество в отличие от других методов диагностики позволяет рассматривать маммографию как ведущий метод скрининга. В настоящее время во всем мире общепринято (Всемирная организация здравоохранения, World Health Organization, WHO, 1984) начиная с 40 лет проводить маммографическое исследование 1 раз в 2 года (при отсутствии показаний для более частого обследования), после 50 лет — 1 раз в год. Исключением

являются женщины до 35 лет, кормящие, беременные женщины и подростки, которым маммография противопоказана.

Маммография — это рентгенография молочной железы без применения контрастных веществ. Метод простой, безопасный для обследуемых, отличается высокой диагностической эффективностью.

Маммографию проводят в двух проекциях (прямой — краниокаудальной и боковой) на 5–10 день менструального цикла, когда паренхима молочной железы менее отечна и болезненна, а при отсутствии менструаций — в любой день. Также можно использовать дополнительную боковую проекцию с медиолатеральным ходом луча (косая проекция). На боковых снимках при правильной укладке должны визуализироваться частично грудная мышца, ретромаммарная клетчатка, переходная складка. В прямой проекции — сосок, выведенный на контур железы, все структурные элементы молочной железы, в 20–30% — грудная мышца.

При необходимости уточнения состояния определенного участка молочной железы необходимо проводить прицельную рентгенографию с помощью специальных тубусов различной площади. Это лучше ограничивает патологический участок, а использование дозированной компрессии повышает четкость изображения. С помощью прицельных рентгенограмм удается вывести опухоль в край железы. При этом она выявляется более отчетливо, лучше определяется лимфатическая дорожка и состояние кожи в прилегающих участках. Прицельные снимки позволяют избежать ошибок, обусловленных проекционными эффектами суммации теней. В ряде случаев целесообразно использовать прицельную рентгенографию с прямым увеличением рентгеновского изображения.

Рентгеновская картина молочной железы у каждой женщины индивидуальна. Важно ориентироваться врачам первичного звена в признаках злокачественности при описании маммограмм. При маммографии различают первичные и вторичные признаки злокачественности.

Первичным и основным рентгенологическим признаком рака молочной железы является наличие опухолевой тени и микрокальцинатов. Наиболее четко тень опухоли дифференцируется

у женщин старшей возрастной группы на фоне инволютивно измененной ткани молочной железы. Тень опухоли, как правило, неправильной — звездчатой или амебовидной формы, с неровными, нечеткими контурами, характерной радиарной тяжистостью. Очень часто опухолевый узел сопровождается «дорожкой» к соску и втяжением последнего, утолщением кожи железы, иногда с ее втяжением. Одним из наиболее достоверных и ранних признаков рака является наличие микрокальцинатов, являющихся отображением отложения солей в стенках протоков. Иногда микрокальцинаты являются единственным рентгенологическим проявлением раннего рака молочной железы. Обычно микрокальцинаты имеют мелкоклеточный характер (размерами 1 и менее мм), напоминая песчинки. Чем их больше и чем они мельче, тем больше вероятность рака. Кальцинаты могут встречаться и при мастопатии и даже в норме, однако их характер значительно отличается от вышеописанного: их немного, они значительно крупнее (более 3–5 мм), более бесформенные и глыбчатые.

К вторичным (косвенным) рентгенологическим признакам рака молочной железы относят симптомы со стороны кожи, соска, окружающей ткани молочной железы, усиленную васкуляризацию и т. д.

Несмотря на эффективность рентгенологического метода, у ряда больных разрешающая способность маммографии резко снижается: при выраженных диффузных формах мастопатии, у молодых пациенток с плотными молочными железами, при наличии имплантатов, выраженных воспалительных изменениях, отеке железы и фоновых заболеваниях типа фиброаденоматоза. В этом случае на помощь приходит УЗИ молочных желез.

Основные преимущества маммографии, используемые при диагностике заболеваний молочной железы: возможность получения позиционного изображения молочной железы, высокая информативность при обследовании, возможность визуализации непальпируемых образований, возможность сравнительного анализа снимков в динамике. Недостатки метода, ограничивающие применение: дозовая нагрузка, хотя она и ничтожно мала, в 1,8–6% по данным литературы имеет место рентгенонегативный рак. По данным большинства авторов про-

цент достоверности маммографического исследования в диагностике рака составляет от 75% до 95%. Достоинства новой технологии не ограничиваются только клиническими аспектами. Появление цифровых приемников изображения позволило методу маммографии развиваться в контексте фундаментальных изменений, происходящих во всех разделах медицинской визуализации и в самой системе организации медицинской службы.

По общепринятому мнению, УЗИ является основным методом диагностики заболеваний молочных желез у женщин до 35–40 лет, при беременности, лактации, а в более позднем возрасте предпочтение следует отдавать рентгенологической маммографии. Ультразвуковая диагностика постоянно наращивает свой потенциал благодаря совершенствованию уже имеющихся и разработке новых методик диагностики. Сканирование выполняется на ультразвуковых аппаратах линейным датчиком с частотой 7,5–10 МГц при коэффициенте увеличения изображения 1,5, с использованием иммерсии — наличия слоя геля на соприкасающихся поверхностях кожи и датчика — для уменьшения содержания между ними воздуха.

Преимуществами ультразвуковых исследований молочных желез являются: безопасность в плане дозовой нагрузки, что позволяет обследовать беременных и кормящих; высокая разрешающая способность, что важно при плотном фоне молочной железы у молодых женщин (возможность визуализации рентгеногемативных опухолей, образований, расположенных вблизи грудной стенки); дифференциальная диагностика солидного и полостного образования (практически 100% диагностика кист любого размера); оценка состояния силиконовых имплантов молочных желез, особенно при их разрывах и утечке содержимого; обследование молочных желез в острый период травмы или воспаления; визуализация регионарных лимфатических узлов; проведение прицельных пункционных биопсий под объективным визуальным контролем пальпируемых и непальпируемых образований в молочной железе; многократное динамическое исследование в процессе лечения.

Несмотря на все достоинства УЗИ молочных желез, практические врачи в большинстве случаев при назначении лечения пациенткам

любых возрастных групп ориентируются в основном на данные рентгеновской маммографии. Недоверие к УЗИ молочных желез связано с тем, что молочная железа является одним из наиболее трудных объектов для ультразвуковой диагностики, так как соотношение составляющих ее тканей постоянно меняется в зависимости от возраста, фазы менструального цикла, физиологических периодов жизни, массы тела, наличия патологических процессов. Поэтому специалист, проводящий УЗИ, должен уметь не только правильно идентифицировать различные тканевые компоненты, составляющие молочную железу, но и иметь достаточный опыт, чтобы составить себе представление, какой должна быть в норме структура молочной железы у каждой обследуемой пациентки с учетом отмеченных выше факторов. В настоящее время еще не существует единого подхода к идентификации различных тканей, образующих молочную железу, поэтому одна и та же эхографическая картина разными специалистами часто оценивается по-разному [6]. Кроме того, если врач не имеет четкого представления обо всем диапазоне структурных особенностей молочной железы, выявляемых при УЗИ в норме, то он может некоторые отклонения в пределах спектра нормального развития расценить как патологические. По-видимому, этим можно объяснить удивительно высокую частоту такого диагноза, как фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ). Большинство публикаций посвящено ультразвуковой диагностике различных новообразований молочной железы как доброкачественного, так и злокачественного характера. И здесь не возникает принципиальных разночтений эхограмм, поскольку разработана четкая эхосемиотика узловых образований молочной железы [6]. Другое дело ультразвуковая диагностика такого заболевания, как ФКБ, суть которого состоит в дисплазии молочной железы доброкачественного характера с различной степенью выраженности пролиферативных и регрессивных изменений ее тканевых элементов. Учитывая очевидную гипердиагностику ФКБ по данным УЗИ, вновь встает вопрос о необходимости разработки корректной эхографической идентификации тканевых компонентов молочной железы в норме [6]. Отдельным пун-

ктом стоит масталгия, диагностика которой существующими методами визуализации молочных желез представляется абсурдной. А своевременная дифференциальная диагностика масталгии разной этиологии предполагает правильный выбор дальнейшей тактики ведения женщин. Разночтения в интерпретации одной и той же эхографической структуры молочной железы разными авторами диктуют необходимость совершенствовать старые методы и проводить разработку новых методов исследования молочных желез.

К эхографическим критериям рака молочной железы относят: неправильную форму, нечеткие контуры, гипоехогенную неоднородную структуру, гиперэхогенные включения разной величины, акустические тени, преобладание переднезаднего размера образования.

Новой технологией измерения температуры тканей молочной железы и ее цифрового изображения является метод микроволновой радиотермометрии (РТМ-исследование) с использованием компьютеризированного диагностического комплекса (РТМ-01-РЭС), предназначенного для измерения интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних тканей пациента в диапазоне сверхвысоких частот, которое пропорционально температуре тканей (рис 1, А). В отличие от известной инфракрасной термографии, которая визуализирует температуру кожных покровов, радиотермометрический метод измеряет температуру тканей на глубине до 5 см. Для медицинских исследований более важным считается измерение глубинной температуры тканей, т.к. она является интегральным показателем уровня биоэнергетических процессов и может служить показателем их функционального состояния. Приоритет в разработке медицинских радиотермометров, позволяющих измерять внутритканевую температуру, принадлежит отечественным ученым.

Изменение температуры (температурная аномалия) может быть, в частности, вызвано усиленным метаболизмом раковых клеток, на чем и основана ранняя диагностика рака. Согласно существующим представлениям, изменение температуры тканей обычно предшествует структурным изменениям, которые обнаруживаются при общепринятых исследованиях молочной железы — УЗИ,



маммографии, пальпации. Поэтому термометрия представляет интерес для ранней диагностики заболеваний. Кроме того, метод термометрии по своему принципу действия абсолютно безопасен и безвреден для пациентов и обслуживающего персонала, так как при исследовании производится измерение интенсивности собственного электромагнитного излучения тканей человека. Поэтому использование радиотермометрии чрезвычайно эффективно для объективного контроля за ходом лечения. Удельное тепловыделение в опухоли прямо пропорционально скорости ее роста, т. е. быстро растущие опухоли более «горячие» и поэтому лучше видны на термограммах. Таким образом, радиотермометрия обладает уникальной способностью обнаруживать в первую очередь быстро растущие опухоли. Введение в комплексную диагностику радиотермометрических обследований приведет к естественной диагностической селекции больных раком молочной железы с бурным ростом опухоли. Методика РТМ-обследования заключается в измерении внутренней температуры и температуры кожи молочных желез в 10 точках на каждой железе, включая аксиллярную область, область ареолы, середины квадрантов и границы квадрантов. Результаты измерений отображаются на экране компьютера в виде термограмм и полей температур. Кроме этого, в состав программы входит экспертная система по диагностике рака молочной железы.

В настоящее время в дополнение к существующим методам диагностики появилась возможность визуа-

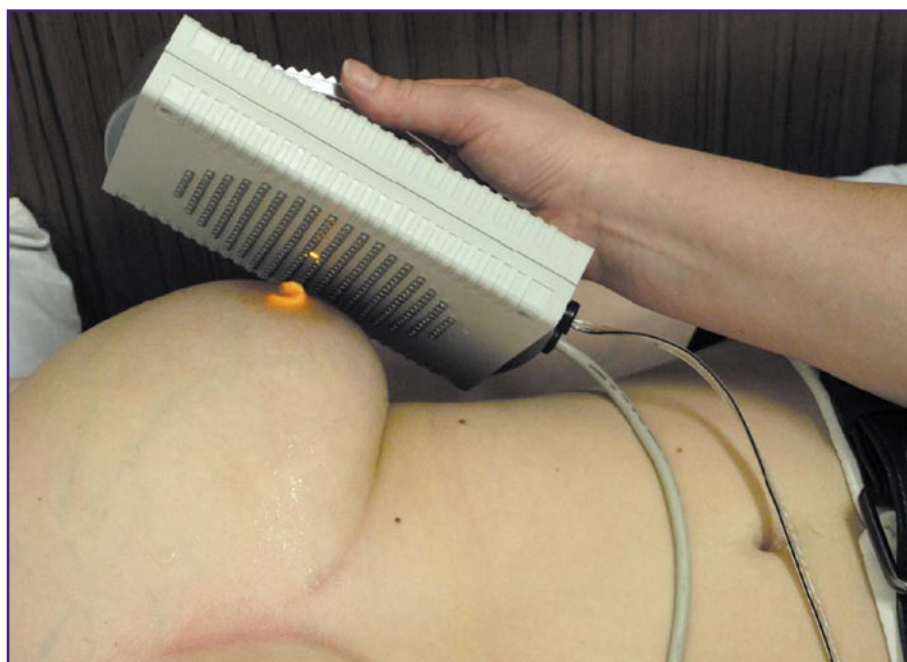


Рис. 2. Методика проведения электроимпедансной маммографии)

лизации тканей молочной железы с помощью электроимпедансной томографии (рис. 1, Б), метода получения изображения распределения импеданса в тканях. Для визуализации тканей молочной железы используется много-частотный 256-электродный электроимпедансный маммограф (МЭМ), разработанный Институтом радиотехники и электроники РАН, на частотах 10 кГц и 50 кГц.

С целью реализации метода электроимпедансной маммографии разработана измерительная система и алгоритм реконструирования изображений, которые позволяют, используя набор электродов, располагающихся в виде двумерной матрицы на плоской поверхности, визуализировать стати-

ческие распределения электропроводности среды, прилегающей к поверхности с электродами. Результатом визуализации является набор изображений поперечных сечений среды плоскостями, параллельными плоскости электродов и располагающимися на разной глубине от поверхности среды [7–12].

Во время обследования матрица прижимается к молочной железе в направлении ребер, так что максимальное количество электродов оказывается в контакте с телом пациента, а толщина обследуемых тканей минимальна. Два отводящих электрода, один из которых используется как общий электрод источника тока, а второй — как опорный электрод измерителя

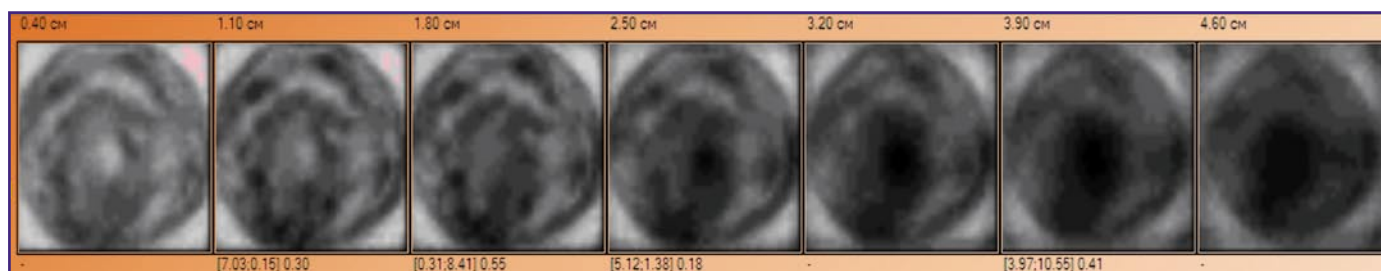


Рис. 3. Результат реконструкции трехмерного распределения относительной электропроводности в молочной железе в виде набора поперечных сечений. Глубина сечения возрастает слева направо. Светлые тона соответствуют большей электропроводности

разности потенциалов, состыкованы между собой и располагаются на запястье пациентки (рис. 2).

Последовательность работы измерительной системы следующая. Измеритель разности потенциалов подключается мультиметром к первому электроду матрицы, выполняется процедура компенсации контактной разности потенциалов, а затем источник тока последовательно подключается к каждому из оставшихся электродов матрицы и производятся измерения. После этого цикл повторяется для другого регистрирующего электрода. Полный набор данных, используемых для реконструирования трехмерных распределений электропроводности, состоит из 65280 результатов измерений. Обработка данных и инициирование процесса измерения осуществляется с помощью персонального компьютера, соединенного с прибором по универсальной последовательной шине (USB).

Результатом реконструирования являются электроимпедансные изображения семи поперечных сечений исследуемой среды, параллельных плоскости с электродами, взятых с шагом 0,7 см по глубине (рис. 3).

Длительность процедуры реконструкции составляет около 15–20 секунд для персонального компьютера с тактовой частотой порядка 1 ГГц.

В распоряжении врачей, занимающихся диагностикой заболеваний молочных желез, появился новый, доступный, безопасный и высокоинформативный метод электроимпедансной маммографии, существенно дополнивший существующий арсенал современных методов обследования, который можно использовать как метод скрининга у женщин всех возрастных периодов, а также в качестве надежного контроля состояния молочной железы при приеме комбинированных оральных контрацептивов и препаратов заместительной гор-

монотерапии без ограничения числа процедур обследования.

Метод ЭИМ существенно расширяет возможности акушеров-гинекологов и врачей других клинических специальностей в отношении инструментальной диагностики заболеваний молочных желез и дает им уникальные возможности объективной оценки их состояния как составной части неотъемлемого звена единой репродуктивной системы.

Предлагаемая программа многочастотного электроимпедансного обследования позволяет выделить четкие диагностические критерии различной диффузной и очаговой патологии молочных желез, дифференцировать масталгию различной этиологии, что важно для правильного выбора тактики ведения женщин с заболеваниями молочных желез.

Преимуществами электроимпедансной визуализации являются: возможность проведения динамического наблюдения у женщин любого возраста и проведение сравнительной оценки изображений в зависимости от стороны и позиции при исследовании, фазы менструального цикла, предыдущей диагностики; возможность обследования молочных желез во время беременности и лактации; цветное сканирование и режим «фильтрации» изображения, позволяющие дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования по различной цветовой гамме; возможность визуальной оценки на разной глубине сканирования и визуализация органа в целом. Метод многочастотной ЭИМ позволяет в цифровом выражении определить показатели электропроводности молочных желез, что в какой-то мере исключает субъективную оценку в постановке диагноза.

Для рака молочной железы характерно:

- На электроимпедансных томограммах в месте вероятного расположе-

ния опухоли появляются гипоимпедансные районы с нечеткими размытыми контурами, распространяющиеся на несколько плоскостей сканирования с высокой электропроводностью (чаще всего более 0,95 у.ед.)

- При использовании дополнительного контрастирования участки с высокой электропроводностью окрашиваются красным цветом.
- При визуализации в режиме цветной шкалы зоны расположения рака выделяются белым цветом с ярким красным контуром.
- Разница в изображениях в зависимости от стороны сканирования из-за нарушения архитектоники внутренних структур пораженной молочной железы при неизменной здоровой молочной железе.
- Разница в показателях электропроводности в пораженной молочной железе в зависимости от позиции при исследовании.
- Наличие деформаций контуров изображения пораженной молочной железы и четкие недеформированные контуры здоровой молочной железы.
- Смещение внутренних структур.
- Резкое смещение графика частотного распределения электропроводности вправо по сравнению с непораженной молочной железой и с графиком распределения электропроводности пораженной молочной железы

Существующий в настоящее время подход к лечению доброкачественных заболеваний молочных желез можно разделить на следующие виды:

- хирургическое — при очаговых образованиях и кистах;
- использование общеукрепляющих средств и витаминотерапии;
- фитотерапевтическое лечение.

Применяется для лечения всех видов мастопатии фитотерапия — специально подобранные сборы лекарственных трав, которые нормализуют обмен веществ, способ-

ствуют быстрому выведению шлаков и стимулируют защитные реакции организма (Мастодинон, Мастопол). Лекарственные травы способны многосторонне воздействовать на организм, одновременно оказывая лечебный эффект при нескольких заболеваниях. Имея в арсенале 10–15 трав и применяя их в различных комбинациях, можно успешно лечить ряд заболеваний молочных желез и сопутствующую им патологию других органов и систем.

Лечение диспластических заболеваний молочных желез должно проводиться с учетом:

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

Негормональные методы лечения можно условно разделить на несколько групп:

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

Вызывает огромный интерес гомеопатический препарат Мастопол. Препарат активно используется в повседневной практике врачей маммологов, гинекологов-эндокринологов, онкологов. Главные преимущества Мастопола — быстрое устранение болевых синдромов, высокая эффективность в лечении заболевания. Входящие в его состав компоненты (Conium C6, Hydrastis C3, Thuja C6) издавна используются для лечения мастопатии.

На сегодняшний день онкологами, гинекологами накоплены данные, свидетельствующие о возможности применения гормональных средств при лечении мастопатии.

Препарат Прожестожель применяется во многих странах мира. Прожестожель — гель, содержащий натуральный прогестерон в дозе 1 г прогестерона на 100 г геля. Одна доза аппликатора содержит 25 мг прогестерона.

Преимуществами данного препарата является то, что он может назначаться как самостоятельно с целью лечения мастопатии, так и в сочетании с други-

ми методами терапии, направленными на коррекцию различных гинекологических заболеваний. Это препарат для местного применения, который наносится на поверхность молочных желез за исключением ареолы и соска. Препарат является натуральным, эффективным и безопасным средством для лечения ФКБ. Накожные аппликации позволяют повысить концентрации натурального прогестерона в тканях молочной железы, что приводит к коррекции дисбаланса между эстрогенами и прогестероном на уровне молочной железы. Прожестожель не влияет на уровень прогестерона в плазме крови. Лечебный эффект достигается непосредственно в органе-мишени, при этом концентрация гормона в ткани в 10 раз выше, чем в системном кровотоке.

Диффузный вариант мастопатии вовсе не опасен для жизни. Тем не менее, оставленное без внимания и адекватного лечения, это заболевание причиняет существенные неудобства и неприятности как страдающим этой болезнью женщинам, так и их близким. Оставленная без врачебного внимания мастопатия может привести к сексуальной дисгармонии, что в свою очередь способно утяжелить течение болезни молочных желез. Длительно существующая мастопатия является ведущим фактором риска развития рака молочной железы. Учитывая широкое распространение мастопатии среди женского населения и относительно невысокую эффективность лечения, необходимо также упомянуть о существовании проблемы экономических затрат и потерь, связанных с этим заболеванием, поэтому очевидна актуальность дальнейших исследований.

Несмотря на огромный арсенал методов диагностики рака молочной железы в практике акушера-гинеколога, необходимо помнить, что только комплексное обследование пациентки и цитологическая или гистологическая верификация диагноза, осуществляемые в специализированных лечебных учреждениях, позволяют квалифицированно оказать необходимый перечень медицинских мероприятий. Если есть хоть минимальные подозрения на возможность малигнизации, пациентку необходимо отправить в онкологическое учреждение. В такой ситуации гипердиагностика и ложная тревога может

в худшем случае стать тактической ошибкой, однако это может позволить избежать стратегической ошибки, что значительно важнее. ■

Литература

1. Радзинский В. Е., Зубкин В. И., Золичев Г. Е. и др. Сборник научных трудов «Онкологический скрининг, канцерогенез и ранние стадии рака в практике гинеколога». Ижевск. 2000. С. 201–203.
2. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Зубкин В. И. и др. Нераковые заболевания молочных желез и гинекологические заболевания // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006. № 2. С. 34–42.
3. Летагин В. П. Мастопатия // Гинекология. 2000. № 11. С. 468–472.
4. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений // Гинекология. 2003. Т. 5. № 4. С. 1–6.
5. Серов В. Н., Тагиева Т. Т., Прилепская В. Н. Диагностика заболеваний молочных желез // Гинекология. 1999. № 1. С. 6–10.
6. Озерова О. Е. Нормальные эхографические особенности структуры молочных желез в различные возрастные периоды, при беременности и лактации // Sonoace international. 2001. Вып. 9. С. 50–57.
7. Корженевский А. В. Квазистатическая электромагнитная томография для биомедицины: Дис. ... д-ра физ.-мат. наук. М., 2009. 326 с.
8. Корженевский А. В., Карпов А. Ю., Корниенко В. Н. и др. Электроимпедансная томографическая система для трехмерной визуализации тканей молочной железы // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2003. № 8. С. 5–10.
9. Cherepenin V., Korjensky A., Kornienko V. et al. The electrical impedance tomograph: new capabilities / Proceedings of the IX international conference on electrical bio-impedance. Heidelberg. 1995. P. 430–433.
10. Cherepenin V., Karpov A., Korjensky A. et al. Three-dimensional EIT imaging of breast tissues: system design and clinical testing // IEEE Trans. Medical Imaging. 2002. V. 21 (6). P. 662–667.
11. Cherepenin V., Karpov A., Korjensky A. et al. Preliminary static EIT images of the thorax in health and disease // Physiological Measurement. 2002. V. 23 (1). P. 33–41.
12. Cherepenin V., Karpov A., Korjensky A. et al. A 3D electrical impedance tomography (EIT) system for breast cancer detection // Physiological Measurement. 2001. V. 22 (1). P. 9–18.

Диагностика, современные принципы лечения эктопии шейки матки на фоне вируса папилломы человека у пациенток Республики Мордовия

Н. А. Андреева¹, кандидат медицинских наук

А. С. Нечайкин, кандидат медицинских наук

О. В. Коблова

ФГБОУ ВПО МГУ им. Н. П. Огарева, Саранск

Резюме. На основании обследования 240 женщин репродуктивного возраста с доброкачественной патологией шейки матки отражены особенности течения папилломавирусной инфекции (ПВИ). Изложен алгоритм диагностических мероприятий пациенток с ПВИ, а также современные методы лечения.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, женщины репродуктивного возраста, цервикальная патология, алгоритм обследования, противовирусное лечение.

Abstract. Based on a survey of 240 women of reproductive age with benign disease of the cervix reflected peculiarities of human papillomavirus infection (PVI). The algorithm of diagnostic measures of patients with PVI, and modern methods of treatment.

Keywords: human papillomavirus infection, women of reproductive age, cervical pathology, the algorithm of examination, antiviral treatment.

В течение многих лет ведутся научные изыскания о путях проникновения вируса папилломы человека (ВПЧ) в организм, об иммунном ответе организма на заражение ВПЧ, об оптимизации терапевтического воздействия на вирус, а также внедрение и дальнейшая разработка вакцин с целью предотвращения первичного заражения и элиминации вируса.

ВПЧ является эпителиотропом и внедряется на уровне незрелых клеток эпителия, а именно в базальном слое. В результате клетки пролиферируют, в процессе их дифференцировки формируются новые вирионы, и происходит доброкачественный процесс разрастания инфицированных тканей.

На сегодняшний день известно более 120 типов ВПЧ, около 40 из них инфицируют аногениталь-

ную область. Некоторые типы ВПЧ имеют явный онкогенный потенциал, и по данным ряда проведенных исследований более 99% раков шейки матки и более 50% аногенитальных раков обусловлены инфекцией онкогенными типами ВПЧ [1]. Установленные факты определяют большую социальную значимость и высокую актуальность изучения проблемы патологии шейки матки на фоне ВПЧ-инфекции. Рак шейки матки является причиной гибели 20% женщин и стоит на 2–3 месте среди причин смерти от рака у женщин во всем мире [2, 3]. За последние 5 лет в Республике Мордовия отмечена тенденция роста дисплазий шейки матки и рака шейки матки в 1,2–1,6 раза по сравнению с 2004–2009 гг. Несмотря на высокую потенциальную опасность, ВПЧ являются условными патогенами, и носительство ВПЧ свидетельствует не о наличии злокачественного процесса, а о высоком риске его возникновения. Высокой клинической значимостью обладает диагностика

вируса, так как позволяет определить группу высокого онкогенного риска и низкого риска, т. е. выявить тех, кому в первую очередь показано проведение ранней диагностики рака, активных терапевтических и криохирургических комплексных мер, а также мер, направленных на профилактику рака шейки матки.

Генитальные типы вирусов вызывают доброкачественные папилломы и кондиломы в одних случаях и агрессивные плоскоклеточные карциномы в других, поэтому степень онкологического риска ВПЧ разная в зависимости от типов. Наиболее онкогенными типами являются 16-й, 18-й типы, при раке шейки матки они выявляются в 70% случаев, также повышается риск возникновения злокачественного поражения вульвы, влагалища и ануса [4]. Во многих случаях у одного и того же больного могут быть выявлены множественные типы ВПЧ.

В России за последние 20 лет, несмотря на очевидную социальную зна-

¹ Контактная информация:
andreeva-77@list.ru

чимостью, статистически объективной оценки распространенности и носительства ВПЧ нет. Исследования, выполненные в соответствии с современными стандартами, появились недавно и свидетельствуют о росте папилломавирусной инфекции в последнее десятилетие на 45% [5]. Высокая частота абортот свидетельствует об игнорировании современных способов контрацепции, небрежном отношении к репродуктивному здоровью, что косвенно позволяет предположить высокую встречаемость бессимптомных генитальных инфекций, в том числе и носительство ВПЧ [6]. Исследования, проведенные в разных городах России (Санкт-Петербург, Москва, Нижний Новгород), подтверждают наибольший удельный вес заболеваемости с 18–29 лет, в сочетании с другими сексуально-трансмиссивными инфекциями. Наблюдения, проведенные в Республике Мордовия с 2009 по 2014 гг., дают основания отметить, что основной пик обнаружения ВПЧ генитального типа приходится на возраст 18–27 лет и как моноинфекция встречаются крайне редко.

Клинически все проявления ВПЧ делятся на видимые невооруженным глазом проявления (клиническая форма) и невидимые, но при наличии соответствующей симптоматики (субклиническую и латентную формы). Локализация аногенитальных кондилом может быть различной. В первую очередь это места возможной мацерации, малые половые губы, влагалище, клитор, устье уретры, область ануса, шейка матки, прилегающие кожные покровы [7, 8]. Наиболее часто патология шейки матки, обусловленная папилломавирусной инфекцией, течет в субклинической и латентной формах. Именно поэтому проблема диагностики фоновых заболеваний остается серьезной на сегодняшний день, так как представляет собой угрозу прогрессирования заболевания.

Попадая в организм, ВПЧ не всегда приводит к наличию заболевания. Это происходит при наличии предрасполагающих факторов: молодой возраст, раннее начало половой жизни, частые незащищенные половые контакты, большое количество половых партнеров, абортот в анамнезе, наличие других сексуально-трансмиссивных заболеваний, курение, прием алкоголя, беременность. Установлен факт развития вирусной инфекции на фоне изменений в иммунной

системе организма, что естественно обуславливает необходимость иммуннокоррекции при папилломавирусной инфекции [9]. Биологические факторы, такие как незрелость местных барьерных механизмов защиты, наличие цервикальных эктопий, неадекватная продукция цервикальной слизи, незрелость иммунного ответа, подверженность микротравмам, все это коррелирует с распространенностью ВПЧ-инфекции.

Сложность общей проблемы терапии папилломавирусной инфекции и в настоящее время остается актуальной ввиду дороговизны, малой эффективности и некомфортности способов лечения. Ни один из существующих методов лечения не превосходит другой, и частота рецидивов велика [10]. При назначении лечения необходимо руководствоваться предпочтениями пациента, эффективностью лечения, удобством в применении, нежелательными эффектами и, наконец, стоимостью.

Не вызывает сомнений необходимость удаления патологических образований, хотя локальная деструкция очагов позволяет излечить только участок эпителия с манифестацией вирусом, тогда как в окружающих тканях остается резервуар ВПЧ в неактивном состоянии.

Несмотря на большой выбор методов лечения, процент рецидивов остается высоким, хотя может оказаться и реинфекцией [11]. Не выработаны четкие рекомендации по лечению и наблюдению за женщинами с латентной ВПЧ, остается открытым вопрос о возможных вариантах назначения терапии при отсутствии клинических проявлений инфекции в сочетании с эктопией шейки матки.

Цель нашего исследования — изучение диагностических критериев у женщин с фоновыми процессами шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, а также оценка эффективности комплексной терапии, основанной на применении деструктивных методов лечения, противовирусного и иммуномодулирующего препаратов.

Материалы и методы исследования

Нами проведено обследование 240 женщин репродуктивного возраста (18–44 лет) с доброкачественной патологией шейки матки, 160 исследованных из них были с эктопией

шейки матки. Немаловажным критерием было наличие родов в анамнезе, минув операции путем кесарева сечения. Пациентки с эктопией шейки матки были разделены на 3 группы: 1-я группа — 80 женщин с диагнозом «эктопия шейки матки», в лечебную тактику которых входил метод криодеструкции и радиоволновой метод аппаратом «ФОТЕК Е81М». 2-я группа — 80 пациенток, имеющих эктопию шейки матки в сочетании с ВПЧ урогенитального типа, лечебная тактика которых носила аналогичную методику 1-й группы исследованных. 3-я группа пациенток наряду с деструктивными методами велась в соответствии с противовирусной и иммуномодулирующей терапией. В алгоритм обследования групп женщин было включено: бактериоскопическое и бактериологическое исследование мазков, цитологическое исследование мазков, расширенная кольпоскопия, прицельная биопсия шейки матки с гистологической верификацией биоптата, диагностика отделяемого уретры и цервикального канала с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментного анализа крови (ИФА).

Критериями исключения из исследования были: тяжелые нарушения функции сердца, легких, печени и почек в стадии декомпенсации; беременность; прием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов в течение предшествующих 6 месяцев.

Для цитологического исследования материал забирали из цервикального канала, переходной зоны и экзоцервикса с помощью одноразовой цервикальной щетки cyto-brush.

Забор материала для морфологической оценки осуществлялся с помощью биопсийной петли широкополосного радиоволнового аппарата «ФОТЕК Е81М», который позволил получить качественный материал, без участков обугливания и значительной деструкции тканей.

Контроль эффективности лечения проводился через 3, 6, 12 месяцев.

Результаты и обсуждения

В период обследования все женщины имели опыт сексуальных отношений. С целью оценки сексуального поведения был проведен анализ числа половых партнеров в анамнезе, учитывая половой путь передачи ВПЧ-инфекции.

Трое и более половых партнеров в анамнезе имели пациентки 1-й груп-

пы в 24,5% случаев, во 2-й и 3-й группе 60–83,5% обследованных. Опрос на наличие в анамнезе ВПЧ у пациенток и их партнеров показал, что во 2-й и 3-й группе в 37% случаев наблюдалась клиническая форма папилломатоза.

Несовершенство иммунологических реакций в организме, частая смена половых партнеров обуславливают высокую частоту заболеваний, передаваемых половым путем, в обеих группах.

Обращает на себя внимание высокая частота патологии шейки матки в анамнезе пациенток 2-й и 3-й групп исследований, лечение которым проводилось ранее. Эктопия, эндо- и экзoцервицит, эктропион наблюдались в 44,3% случаев.

Интересен факт контрацептивного анамнеза пациенток обследованных групп: в 1-й группе пациентки в 67,5% случаев пользовались барьерным методом контрацепции, 24,3% — принимали комбинированные оральные контрацептивы, 3,7% — пользовались физиологическим методом и 4,5% женщин на момент проведения обследования и лечения не имели половых контактов. Во 2-й и 3-й группах обследованных преобладали пациентки с применением комбинированных оральных контрацептивов — 34,5%; барьерный метод контрацепции, а именно применение презервативов, использовали 15,4% женщин; 47,1% исследуемых не использовали никакие из методов контрацепции и 3% пациенток в течение исследования не имели половых контактов. Репродуктивный анамнез данных групп пациенток существенных особенностей не представлял, однако следует заметить, что во 2-й и 3-й группах исследованных число прерываний беременности превышало в 1,8 и 2,9 раза соответственно показатель 1-й группы. Вероятно, искусственный фактор травматизации шейки матки способствует проникновению ВПЧ в поврежденный эпителий, что создает неблагоприятные условия в процессе лечения шейки матки, возможность рецидива и осложнений фоновых процессов впоследствии.

Диагностика эктопий шейки матки, включающая в себя цитологическое обследование, была представлена простой пролиферацией цилиндрического эпителия, нейтрофилами и в некоторых случаях гистиоцитарными элементами. Во 2-й и 3-й группах в 2,5% цитологических обследований диагностирована дисплазия от 1-й до 3-й степени.

В целях разрешения спорных результатов цитологического, кольпоскопического исследований всем пациенткам было проведено ДНК-типирование вируса папилломы человека методом ПЦР, что позволяло выявить женщин с повышенным риском развития в будущем цервикальной интраэпителиальной неоплазии и выбрать оптимальную стратегию ведения пациенток с назначением противовирусной терапии. 1-я группа пациенток с отрицательным результатом ВПЧ методом ПЦР. 2-я и 3-я группы женщин с положительным результатом ВПЧ, от низкоонкогенного до высокоонкогенного типов вируса, в 79,9% случаев.

Гистологический материал биоптата шейки матки представлен в 89% случаев во 2-й и 3-й группах паракератозом, дискератозом, койлоцитозом и воспалительной реакцией эпителия. В 1-й группе у 12% пациенток наблюдался слабовыраженный паракератоз, в 66,3% — прогрессирующая псевдоэрозия шейки матки с выраженным воспалением и в 11,7% папиллярная либо железистая эктопия шейки матки с эпидермизацией.

Лечение

Лечение пациенток 1-й группы включало в себя криодеструктивный метод, метод радиоволнового лечения шейки матки аппаратом «ФОТЕК Е81М», пациенткам 2-й группы назначался аналогичный метод лечения, но с учетом положительной ПЦР-диагностики противовирусная терапия не назначалась. Пациентки 3-й группы наряду с деструктивными методами лечения получали курсовые дозы противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Результат лечения оценивали через 3, 6, 12 месяцев. Оценивали процесс регенерации шейки матки в условиях проведения контрольной кольпоскопии, через 6 месяцев после лечения назначали повторное обследование ПЦР, через 10–12 месяцев повторяли цитологическое исследование.

Пациентки 3-й группы наряду с деструктивными методами лечения получали комбинированную противовирусную и иммуномодулирующую терапию. За 7–10 дней до проведения радиоволновой деструкции шейки матки либо криодеструкции назначался противовирусный препарат Изопринозин (инозин пранобекс) по схеме. Механизм противовирусного действия Изопринозина связан с инги-

бированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов. В результате чего в клетке нарушается синтез вирусных белков и снижается интенсивность размножения вируса. Способ применения и дозы: по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в день внутрь, после еды, запивая небольшим количеством воды. Продолжительность лечения составляла 10 дней. Далее проводили 2 аналогичных курса с интервалом в 14 дней. Противопоказанием к назначению препарата была повышенная чувствительность к компонентам препарата. На пике проведения деструкции шейки матки назначали препарат Имунофан. Аптечная сеть иммуномодуляторов пестрит множеством препаратов, и вопрос иммунотерапии индивидуален в каждом конкретном случае. Наш выбор был основан на свойстве препарата оказывать иммуностимулирующее, детоксикационное действие, инактивировать свободнорадикальные и перекисные соединения. Действие Имунофана основано на нормализации работы иммунной и окислительно-антиокислительной систем организма. Способ применения и дозы препарата: Имунофан назначали курсами внутримышечно или ректально в разовой суточной дозе 50 мкг (1 ампула) и 100 мкг (1 свеча) в течение 10 дней, либо через день в течение 20 дней. Повторный курс рекомендовали через 3 месяца. Противопоказанием к назначению препарата была индивидуальная непереносимость.

Критериями положительной динамики считали: исследование признаков эпидермизации при проведении контрольной кольпоскопии, уменьшение площади поражения; отсутствие изменений в мазках при цитологическом исследовании; отрицательный результат обнаружения ДНК вируса папилломы человека при диагностике соскоба из уретры и цервикального канала методом ПЦР.

При подведении итогов в лечении пациенток трех исследуемых групп нами выявлено: в 1-й и 3-й группах процесс регенерации шейки матки наблюдался в 85,3% и 74,8% случаев соответственно. Цитологическое исследование в данных группах имело положительные результаты, практически в 90% случаев цитограмма была без каких-либо особенностей. ПЦР-диагностика, проведенная контрольно через 12 месяцев после лечения в 3-й группе, дала следующие результаты:

в 13,4% ВПЧ-тест высокого онкогенного риска был позитивным и в 7,5% наблюдался позитивный низкоонкогенный тест. Во 2-й группе исследованных в 64% случаев полноценной эпителизации шейки матки добиться не удалось, вероятно связь низкого потенциала резервных клеток эпителия и персистенции вируса. ВПЧ-тест существенных результатов не имел после деструктивных методов лечения и был позитивным в 93,7% случаев. При наблюдении за пациентами 2-й группы в течение 5–6 месяцев, частота рецидива генитальных папиллом составила до 56% и коррелировала с типом вируса, а именно с высокоонкогенными типами.

Выводы

- Назначение противовирусной и иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении фоновых заболеваний шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией, ввиду высокой ее распространенности, проведение деструктивных методов терапии позволяет добиться хорошего клинического эффекта с достоверным снижением часто-

ты рецидивов папилломавирусной инфекции по отношению к традиционной монодеструкции. Позволяет, возможно, снизить заболеваемость предраком и раком шейки матки за счет снижения уровня репликации ДНК и экспрессии генов вируса, блокируя механизм злокачественной трансформации поврежденных клеток. Активирует иммунологические процессы в организме, направленные в свою очередь на инактивацию папилломавирусной инфекции;

- проводить скрининг на ВПЧ методом ПЦР всем женщинам с аногенитальными проявлениями вируса и фоновыми процессами шейки матки;
- давать рекомендации по использованию барьерных методов контрацепции и ограничению случайных половых контактов. ■

Литература

1. Ангар Б. С., Броцман Г. Л., Шницер М. Клиническая кольпоскопия. Иллюстрированное рук-во. М.: Практическая медицина, 2012.
2. Розовская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. Рук-во

для практикующего врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 144 с.

3. Parkin D. M., Bray F. The burden of HPV-related cancers // Vaccine. 2006; 24: 3: 11–25.
4. Коколина В. Ф., Малиновская В. В. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. М.: 2008. С. 44.
5. Дамиров М. М. Кольпоскопия. Рук-во для врачей. М.: БИНОМ, 2013. 256 с.
6. Кубанова А. А., Бутов Ю. С., Радзинский В. Е. и др. Комбинированное лечение остроконечных кондилом: современный взгляд с позиций доказательной медицины // Consilium Medicum. 2011; 1: 14–16.
7. Кулаков В. И., Лопатина Т. В., Аполихина И. А. Папилломавирусная инфекция гениталий у женщин. М., 2007. 106 с.
8. Moscicki A. B., Ma Y., Jonte J., Miller-Benningfield S., Hanson E., Jay J., Farhat S. The role of sexual behavior and HPV persistence in predicting repeated infections with new HPV types // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19: 8: 2055–2065.
9. Минкина Г. Н., Манухин И. Б., Франк Г. А. Предрак шейки матки. М., 2001. 118 с.
10. Профилактика рака шейки матки: Рук-во для врачей. М.: МЕД пресс-информ, 2008. 56 с.
11. Русакевич П. С., Ерохина О. А., Шелкович С. Е. Роль цитологического метода в исследовании шейки матки: учеб.-метод. пособие. Ч. 1. Минск: БелМАПО, 2013. 112 с.



VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ» ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат 36/9)

**30 – 31 МАРТА
2015 ГОДА**

Уважаемые коллеги!

VII Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы респираторной медицины» проводится 30-31 марта 2015 года в Здании Правительства Москвы.

Данная конференция утверждена как официальное мероприятие Департамента здравоохранения города Москвы в рамках направления «Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение города Москвы и Московского региона».

Конференция проводится под патронатом:

- Правительства Москвы
- Департамента здравоохранения города Москвы
- Московского отделения МОО «Российское Респираторное Общество»

Организатор:

- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Цель конференции: информирование специалистов отрасли о новых данных и эффективных методах профилактики и лечения респираторных заболеваний, внедрении современных медицинских технологий в клиническую и амбулаторно-поликлиническую практику.

Основные направления:

1. Инфекция в пульмонологии. Диагностика и резистентность. Принципы выбора антибактериальных препаратов при лечении инфекционного поражения различных отделов респираторного тракта. Патогенетическая и адъювантная терапия пневмоний.
2. Бронхиальная астма. Фенотипы бронхиальной астмы. Бронхиальная астма и atopический синдром. Тяжелая для лечения бронхиальная астма. Современные фармакологические методы лечения бронхиальной астмы. Реабилитация.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Фенотипы ХОБЛ. Диагностические алгоритмы. Выбор лечения в зависимости от фенотипа. Осложнения ХОБЛ. Реабилитация больных ХОБЛ.
4. Дыхательная недостаточность. Диагностика дыхательной недостаточности. Дыхательная недостаточность в терапевтической и специализированной пульмонологической клинике. Виды дыхательной недостаточности. Лечение дыхательной недостаточности.
5. Редкие, врожденные и наследственно-детерминированные заболевания.
6. Клинические разборы больных с различными формами заболеваний органов дыхания.
7. Диагностические методы при заболеваниях легких.
8. Дыхательные расстройства во сне.
9. Реабилитация в пульмонологии.

Докладчики и аудитория: в работе конференции примут участие руководители и врачи - специалисты больниц, клиник Москвы и Московской области. С докладами по тематике конференции выступят главные специалисты Департамента здравоохранения города Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущие ученые и практики.

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции и выставки.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
127055, Москва, ул. Сущевская, д. 25, корп. 1, тел/факс: 8 (495) 797-62-92, 8 (499) 750-07-27, 8 (499) 750-07-47
E-mail: info@imfd.ru, Сайт: www.imfd.ru



Реклама

Закономерности изменений коагуляционного потенциала крови при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек

Л. И. Дятлова*, ¹, кандидат медицинских наук

Н. П. Чеснокова**, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Понукалина**, доктор медицинских наук, профессор

И. Е. Рогожина**, доктор медицинских наук, профессор

Т. Н. Глухова**, доктор медицинских наук, профессор

*ГУЗ Перинатальный центр СО, Саратов

**ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Разработана методика пролонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек на фоне адекватной комплексной терапии и мониторинга показателей эндотелиальной дисфункции, коагуляционного потенциала крови, а также показателей развития синдрома системного воспалительного ответа.

Ключевые слова: беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, эндотелиальная дисфункция, коагуляционный потенциал крови.

Abstract. The technique of prolongation pregnancy in case of premature rupture of membranes against the adequate adjuvant therapy and monitoring of indicators of endothelial dysfunction, blood coagulation potential, as well as indicators of systemic inflammatory response syndrome.

Keywords: pregnancy; premature rupture of membranes; endothelial dysfunction, blood coagulation.

Одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии является преждевременное излитие околоплодных вод, обуславливающее в свою очередь досрочное прерывание беременности у 50–60% пациенток [1]. До настоящего момента существуют различные концепции относительно этиологии и факторов риска развития преждевременного разрыва плодных оболочек, согласно которым наиболее часто инициирующими механизмами развития указанной патологии являются внутриутробное инфицирование плода, нейроэндокринная патология, аутоиммунные процессы в системе мать—плацента—

плод, различные формы экстрагенитальной патологии матери и др. Однако, как известно, одной из закономерностей развития патологических состояний и болезней различного генеза является динамическая смена причинно-следственных отношений, когда вслед за пусковыми механизмами развития патологии включаются типовые патологические процессы и реакции, обеспечивающие реализацию эфферентных звеньев развития патологии [2].

Как показали результаты проведенных нами ранее исследований, преждевременное излитие околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели закономерно сопровождается системной активацией процессов липопероксидации и чрезмерным накоплением в крови матери и околоплодных водах промежуточных продуктов липопе-

роксидации — диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, возрастанием показателя Охystat, отражающего суммарное возрастание перекисей [3]. Последнее определяет возможность развития эндотелиальной дисфункции и связанных с ней изменений регуляции сосудистого тонуса, коагуляционного потенциала крови, нарушений микрогемодинамики в различных органах и тканях, в частности, в системе мать—плацента—плод. В связи с указанными данными очевидно, что несостоятельность околоплодных оболочек при преждевременном излитии околоплодных вод формируется на фоне оксидативного стресса, характеризующего универсальную дестабилизацию биомембран клеток различной морфофункциональной организации, межклеточного вещества, а также сосудистой стенки.

¹ Контактная информация:
PCSO@yandex.ru

Таблица 1

Динамика показателей эндотелиальной дисфункции у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек и пролонгацией беременности

Показатели	Группы наблюдения							
	Физиологически протекающая беременность		Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек при поступлении в стационар			Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек в момент начала родовой деятельности		
	n	M ± m	n	M ± m	p	n	M ± m	p
Метаболиты оксида азота (нитраты, нитриты), мкМ/л	40	42,2 ± 3,6	72	12,1 ± 1,02	p < 0,001	72	5,2 ± 0,41	p < 0,001 p ₁ < 0,001
Тромбомодулин, пг/мл	40	79,8 ± 6,1	72	90,1 ± 8,82	p > 0,5	72	105,4 ± 8,78	p < 0,05 p ₁ > 0,5
Эндотелин-1, мМ/мл	40	0,5 ± 0,04	72	1,2 ± 0,09	p < 0,001	72	1,65 ± 0,16	p < 0,001 p ₁ < 0,05
Молекулы межклеточной адгезии sICAM, пг/мл	40	202 ± 15,9	72	272 ± 40,4	p < 0,02	72	457 ± 39,5	p < 0,001 p ₁ < 0,001
Тромбоспондин TSP-1 (нг/мл)	40	1,6 ± 0,10	72	3,4 ± 0,28	p < 0,001	72	4,9 ± 0,42	p < 0,001 p ₁ < 0,05

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям пациенток с физиологически протекающей беременностью; p₁ — по отношению к показателям пациенток с преждевременным разрывом околоплодных мембран при поступлении в стационар.

До настоящего времени не установлена патогенетическая взаимосвязь между вышеуказанными метаболическими сдвигами, в частности, системной активацией процессов липопероксидации, недостаточностью антиоксидантной системы крови и возможностью развития эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого звеньев системы гемостаза.

Целью настоящего исследования явилось изучение характера и механизмов нарушений коагуляционного потенциала крови, установление их взаимосвязи с изменениями функциональной активности сосудистой стенки при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО), патогенетическое обоснование новых объективных критериев возможности пролонгирования беременности при указанной патологии на фоне адекватной комплексной терапии.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинко-лабораторное обследование 72 пациенток, находившихся на лечении в ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области» в 2012–2014 гг. Критериями включения пациенток в исследование явилось осложнение беременности преждевременным разрывом плодных оболочек при сроках гестации 22–34 недели, отсутствие клинических и лабораторных признаков реализации восходящей

инфекции, в частности лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза с нейтрофильным сдвигом влево в периферической крови.

Критерии исключения: многоплодная беременность, тяжелые формы преэклампсии и экстрагенитальной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гломерулонефрит и др.), наличие у пациентки синдрома задержки роста плода II и III степени.

Контрольную группу составили 40 женщин с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Комплексное клинко-лабораторное обследование включало оценку общего состояния беременных, 3-часовую термометрию, контроль гемодинамических параметров, количества и характера подтекающих вод, ежедневный клинический анализ крови. Одновременно проводилось исследование вагинального мазка на микрофлору каждые 2–3 дня, бактериологический посев отделяемого из цервикального канала на β-гемолитический стрептококк, флору и чувствительность к антибиотикам, а также определение С-реактивного белка в крови 1 раз в 3 дня.

Для антенатальной диагностики состояния плода использовали ультразвуковую фетометрию и плацентометрию, ежедневную оценку индекса амниотической жидкости, а также доплерографическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте плода, маточных артериях и сред-

ней мозговой артерии раз в 2–3 дня. Ультразвуковое сканирование в реальном масштабе времени и доплерометрию плодового и плацентарного кровотока проводили на ультразвуковом аппарате Voluson e8 Expert, кардиотокографию проводили ежедневно аппаратом Sonicaid Team Care.

Сравнительная оценка ряда клинко-лабораторных показателей проведена при поступлении беременной с преждевременным разрывом плодных оболочек в стационар (до проведения терапии) и после пролонгации беременности, в момент начала родовой деятельности.

Функциональная активность сосудистой стенки оценивалась по ряду традиционных показателей — уровню эндотелина-1, тромбомодулина, тромбоспондина, молекул межклеточной адгезии и метаболитов оксида азота в крови.

Содержание эндотелина-1 в крови определяли с использованием тест-систем производства Biomedica (Австрия), для определения тромбомодулина использованы реактивы фирмы Siemens Healthare Diagnostics (Германия), тромбоспондина — реактивы фирмы RnD Systems (Англия), молекул межклеточной адгезии sICAM-реактивы фирмы Bender MedSystems (Австрия).

Все вышеуказанные исследования проведены методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «MD-6000»

Таблица 2

Показатели системы гемостаза у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек и пролонгацией беременности

Показатели	Группы наблюдения							
	Физиологически протекающая беременность		Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек при поступлении в стационар			Пациентки с преждевременным разрывом плодных оболочек в момент начала родовой деятельности		
	n	M ± m	n	M ± m	p	n	M ± m	p
Протромбиновое время, сек	40	15,6 ± 1,24	72	13,1 ± 1,18	p > 0,5	72	10,4 ± 1,08	p < 0,001 p ₁ > 0,5
МНО	40	1,12 ± 0,09	72	0,9 ± 0,08	p < 0,05	72	0,74 ± 0,05	p < 0,001 p ₁ > 0,5
Фибриноген, г/л	40	3,4 ± 0,32	72	4,1 ± 0,30	p > 0,5	72	4,9 ± 0,41	p < 0,001 p ₁ > 0,5
АЧТВ, сек	40	29,0 ± 1,9	72	24,1 ± 2,02	p > 0,5	72	22,4 ± 1,30	p < 0,02 p ₁ > 0,5
Тромбиновое время, сек	40	15,8 ± 1,40	72	12,1 ± 1,44	p > 0,5	72	9,9 ± 1,10	p < 0,001 p ₁ > 0,5

Примечание. Р рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p₁ — рассчитано по отношению к показателям беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при поступлении в стационар.

(производитель Meredith Diagnostics, Англия).

Изучение состояния системы гемостаза проводилось путем определения ряда общепринятых интегративных показателей: протромбинового времени, активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), тромбинового времени, международного нормализованного отношения (МНО), а также содержания в крови фибриногена.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программы Microsoft Office Excel (версия 2007, Microsoft Corporation, США, 2007) и программного пакета для статистического анализа Statistica (версия 5.5A, StatSoft Inc., США, 1999). Статистически значимыми различия считали при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

Как показали результаты проведенных исследований, у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при поступлении в стационар имело место снижение содержания метаболитов оксида азота в крови (табл. 1).

Как известно, основными свойствами оксида азота является вазодилатация и обеспечение дезагрегирующего эффекта в отношении тромбоцитов, а также антиоксидантные и мембрано-протекторные эффекты. В связи с этим выявленное нами снижение уровня метаболитов оксида азота в крови беременных с ПРПО является одним

из факторов риска развития вазоконстрикции и тромбофилии.

В последующих исследованиях проведено определение уровня в крови беременных с ПРПО эндотелина-1. Согласно данным литературы, эндотелин-1 является, с одной стороны, одним из регуляторов продукции оксида азота сосудистой стенкой, обеспечивающим при участии эндотелиновых рецепторов усиление продукции оксида азота эндотелиальными клетками, а с другой стороны, антагонизирует вазодилатирующие эффекты оксида азота [2, 4].

Определение уровня эндотелина-1 в крови пациенток с указанной патологией гестации свидетельствовало о резком возрастании содержания в крови этого соединения (табл. 1).

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что при преждевременном излитии околоплодных вод развивается выраженная дисрегуляция сосудистого тонуса, когда увеличение содержания в крови эндотелина-1 не обеспечивает адекватной стимуляции освобождения оксида азота, что приводит к развитию вазоконстрикторного эффекта.

Целью последующих наблюдений было определение содержания в крови беременных с ПРПО таких тромбогенных субстанций, как тромбоспондин и молекулы межклеточной адгезии. Проведенные нами исследования свидетельствовали о выраженном нарастании уровня в крови пациенток с ПРПО указанных тромбогенных субстанций (табл. 1).

Касаясь биологической значимости возрастания уровня указанных соединений в крови, следует отметить, что тромбоспондин является белком внеклеточного матрикса, продуцируемым преимущественно тромбоцитами и макрофагами, способным регулировать процессы адгезии, миграции, пролиферации клеток различных типов. К числу биологических эффектов тромбоспондина относится его способность ингибировать процессы пролиферации эндотелия и в то же время инициировать апоптоз эндотелиальных клеток. Экспрессия тромбоспондина коррелирует с повреждением эндотелия микроциркуляторного русла, обеспечивая развитие антагонизирующих эффектов по отношению к оксиду азота на сохранность структуры сосудистой стенки [4–6].

Таким образом, тромбоспондин является одним из антагонистов оксида азота во влиянии его на структуру сосудистой стенки и ее тромбогенную активность.

Проведенные далее исследования позволили выявить заметное возрастание содержания в крови растворимых молекул межклеточной адгезии sICAM-1 (табл. 1).

Как известно, в физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы sICAM-1. Концентрация растворимых молекул межклеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов,

активирующих эндотелий, включая провоспалительные цитокины [7, 8].

В связи с этим очевидно, что повышение содержания растворимых молекул межклеточной адгезии в крови беременных с преждевременным излитием околоплодных вод, с одной стороны, является признаком деструктивных процессов в эндотелиальных клетках, а с другой стороны, имеет патогенетическую взаимосвязь с обнаруженным нами ранее возрастанием уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) в крови пациенток с указанной патологией гестации [9, 10].

Таким образом, проведенные нами исследования убедительно свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции при преждевременном излитии околоплодных вод, характеризующейся нарушениями адгезивно-агрегационных свойств сосудистой стенки, инициирующими сдвиги коагуляционного потенциала крови.

Последнее определило целесообразность последующих исследований состояния коагуляционного гемостаза в той же группе пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод при сроках гестации 22–34 недели. При этом не было выявлено изменений традиционных показателей оценки коагуляционного гемостаза: протромбиновое время, АЧТВ, тромбиновое время, содержание фибриногена в крови оставались в пределах нормы (табл. 2). Лишь показатель МНО статистически достоверно снижался, что свидетельствовало о начале развития гиперкоагуляционных сдвигов.

Как указывалось выше, для обеспечения возможности пролонгирования беременности пациенток с ПРПО госпитализировали в специализированные палаты, оборудованные бактерицидными лампами. В целях своевременного выявления развития инфекционного процесса в системе мать—плацента—плод проводилось исследование вагинального мазка на микрофлору каждые 2–3 дня, контроль количества и характера подтекающих вод, 3-часовая термометрия, оценка клеточного состава периферической крови и ее белкового спектра. Для профилактики развития инфекционных осложнений пациенткам осуществлялась антибактериальная терапия. На фоне указанной терапии беременность у пациенток основной группы удалось пролонгировать без развития осложнений у матери и плода в среднем на 10–12 дней ($10,8 \pm 2,4$ дня), после

чего у наблюдаемых нами пациенток спонтанно развилась родовая деятельность, завершившаяся родами через естественные родовые пути без осложнений для матери и плода.

Клинико-лабораторное обследование беременных с ПРПО в момент начала родовой деятельности позволило выявить определенную динамику вышеуказанных показателей эндотелиальной дисфункции и коагуляционного потенциала крови.

Как оказалось, в указанный период наблюдения возникало дальнейшее усиление тромбогенной активности эндотелия, о чем свидетельствовало прогрессирующее нарастание уровня в крови эндотелина-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии. Одновременно имело место резкое падение уровня в крови метаболитов оксида азота и возрастание содержания тромбомодулина (табл. 1).

Усиление тромбогенной активности сосудистой стенки в момент начала родовой деятельности после пролонгации беременности у пациенток с ПРПО обнаружило патогенетическую взаимосвязь и параллелизм с развитием гиперкоагуляционных сдвигов. Последние характеризовались укорочением протромбинового и тромбинового времени, АЧТВ, снижением МНО, повышением уровня фибриногена в крови (табл. 2).

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что проведенное нами комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток с ПРПО со сроками гестации 22–34 недели позволило впервые обнаружить патогенетическую взаимосвязь первичного развития эндотелиальной дисфункции с последующими нарушениями коагуляционного потенциала крови.

Заключение

1. Преждевременное излитие околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели формируется на фоне эндотелиальной дисфункции, характеризующейся уменьшением продукции оксида азота и возрастанием содержания в крови вазоконстрикторных тромбогенных субстанций (эндотелина-1, тромбоспондина) и молекул межклеточной адгезии при отсутствии изменений показателей коагуляционного гемостаза.
2. Установлена принципиальная возможность пролонгации беременности при преждевременном разрыве

плодных оболочек в сроки гестации 22–34 недели на 10–12 дней в асептических условиях и проведении адекватной комплексной терапии.

3. Патогенетически обосновано время завершения пролонгации беременности и индукции родовой деятельности при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроки гестации 22–34 недели на основе мониторинга показателей эндотелиальной дисфункции и коагуляционного гемостаза, когда имела место прогрессирующая активация продукции тромбогенных субстанций (эндотелина-1, тромбоспондина и молекул межклеточной адгезии), обнаруживающая параллелизм с выраженной активацией процессов коагуляционного гемостаза. ■

Литература

1. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Трида-Х, 2005. 304 с.
2. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Ч. I. СПб: ЭЛБИ, 1999. С. 556–580.
3. Дятлова Л. И., Михайлов А. В., Чеснокова Н. П. и др. Системная активация процессов липопероксидации как фактор риска преждевременного отхождения околоплодных вод и угрозы прерывания беременности // Фундаментальные исследования. 2013. № 9 (ч. 1). С. 28–31.
4. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. 182 с.
5. Кузнецова С. А., Крылов А. В., Киселева Е. П. Иммунорегуляторные свойства тромбоспондина-1, компонента внеклеточного матрикса и ингибитора ангиогенеза // Медицинская иммунология. 2008. Т. 10, № 6. С. 499–506.
6. Adams J. C., Lawler J. The thrombospondins // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2004. Vol. 36. P. 961–968.
7. Huo Y., Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis // Acta Physiology. 2001. № 173 (1). P. 35–43.
8. Galkina E., Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. № 27 (11). P. 2292–2301.
9. Дятлова Л. И., Чеснокова Н. П., Глухова Т. Н. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод / Научная дискуссия: вопросы медицины: Материалы X Международной научно-практической конференции. М., 2013. С. 14–20.
10. Глухова Т. Н., Михайлов А. В., Дятлова Л. И., Чеснокова Н. П. Особенности метаболического и цитокинового гомеостаза при беременности, осложненной преждевременным разрывом околоплодных мембран / V съезд акушеров-гинекологов России: Материалы форума. М., 2013. С. 43–44.

Роль магния в жизни женщины

А. З. Хашукоева¹, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Хлынова, кандидат медицинских наук

З. З. Хашукоева, кандидат медицинских наук

Л. А. Карелина

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

Резюме. Определение оптимальных путей коррекции дефицита магния и профилактики осложнений магнидефицитных состояний — важная задача. Применение пероральных препаратов магния корректирует дефицит магния у беременных, снижает вероятность прерывания беременности и эклампсии, развития гестационного диабета и ожирения.

Ключевые слова: женщины, беременность, микроэлементы, дефицит магния, коррекция.

Abstract. Definition of the most relevant ways of magnesium deficiency correction and prevention of magnesium-deficiency states complications is an important task. Application of peroral magnesium preparations corrects magnesium deficiency in the pregnant, reduces probability of miscarriage and eclampsy, development of gestational diabetes and obesity.

Keywords: women, pregnancy, microelements, magnesium deficiency, correction.

Магний — один из важнейших микроэлементов, занимающий второе место по содержанию в клетке после калия. Биологическая роль магния многогранна, поскольку он является важнейшим элементом многих биохимических процессов, таких как стабилизация ДНК в процессах митоза и мейоза, активизация более 300 ферментов: креатинкиназы, аденилатциклазы, фосфофруктокиназы, К-Na-АТФазы, ферментов белкового синтеза, гликолиза, трансмембранного транспорта ионов. Магний принимает активное участие в процессе нервно-мышечной возбудимости и влияет на процессы терморегуляции организма [1].

Магний незаменим в углеводном, белковом и липидном обмене, синтезе нуклеиновых кислот, в организме человека существует не менее 500 магниевых-зависимых белков. Он участвует в поддержании нормальной функции нервной и сердечно-сосудистой систем, особая роль отведена магнию в процессах мембранного транспорта ионов кальция и натрия в электровозбудимых тканях, а его дефицит приводит к дестабилизации мембран. Влияние магния на сердечно-сосудистую систему двояко: участие в процессе свертывания крови как антитромботического фактора и непосредственное влияние на сердечную мышцу, поскольку он является мощным вазодилататором, стабилизируя работу кальциевых каналов и ритм сокращений миокарда [2, 3].

Магний является физиологическим антагонистом кальция, конкурируя с ним на клеточной мембране и принимая участие в расслаблении мышечных волокон. Известна роль магния в остеогенезе, поскольку он поддерживает нормальный уровень кальция в костях, способствует обновлению кальция в них, препятствует потерям кальция и крайне необходим для стабилизации энергетических процессов в костной ткани [4, 5].

Установлено, что некоторые белки в остеогенезе являются магниевыми-зависимыми, связывают факторы роста

фибробластов и запускают начальный внутриклеточный сигнал, синтез сигнальной молекулы фосфатидилинозитола трифосфата. Следовательно, магний не только поддерживает стабильность кальция в кости, но и как самостоятельный микроэлемент обеспечивает остеогенез и способствует физиологической крепости костной ткани [6].

Наиболее важные причины дефицита магния:

1. Сниженное потребление магния: пониженное содержание в «цивилизованной пище», диетические курсы, алкоголизм, парентеральное питание с низким содержанием Mg.
2. Сниженная кишечная резорбция: продолжительная диарея, синдром нарушения всасывания, воспалительные энтеропатии, состояние после резекции кишечника, сниженная резорбция из-за высокого потребления кальция, пищи, богатой белками, высокого содержания жира в пище, большого количества алкоголя.
3. Повышенная потребность в магнии: беременность и кормление грудью, повышенная физическая активность (потоотделение), период роста, период выздоровления, стресс.
4. Повышенное выведение магния: желудочно-кишечные расстройства — рвота, продолжительная диарея, злоупотребление слабительными средствами; почечные заболевания — нефротический синдром, синдром Бартера, ренальная потеря солей, почечный ацидоз; хронический алкоголизм, сахарный диабет, диуретическая и цитостатическая терапия, противотуберкулезные препараты.
5. Эндокринные нарушения: гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм.

В последние годы в мире увеличивается частота выявления магниевых-дефицитных состояний среди лиц с различными патологическими заболеваниями и состояниями, что доказывает его связь с широким спектром заболеваний и патологических состояний, ассоциирующихся с эндотелиальной дисфункцией, нарушением апоптоза, метаболическим и гипертоническим синдромами, патологией

¹ Контактная информация: azk05@mail.ru

соединительной ткани, беременностью, предменструальным и климактерическим синдромом, проблемами иммунитета [2, 7–10].

По международной классификации болезней (МКБ-10) диагноз «недостаточность магния» кодируется как E61.3.

Значимые нарушения

в органах и системах при дефиците магния

Клинические проявления дефицита магния затрагивают практически все органы и системы. При выраженном магниевом дефиците происходит нарушение сердечного ритма с развитием аритмий, нарушение свертывающей системы крови, увеличение уровня холестерина в крови и ускорение прогрессирования атеросклероза, головные боли, снижение умственной работоспособности, возникновение раздражительности и депрессии, повышается риск бронхоспастических состояний, усугубляется остеопороз, нарушается функция иммунной системы, прогрессирует мочекаменная болезнь [11–14]. Недостаток магния в организме приводит к состоянию повышенной нервной возбудимости клетки, а мышечные клетки, испытывающие нарушения деполяризации, претерпевают избыточность процессов сокращения по отношению к процессам расслабления [15–17].

Роль магния во время беременности

Во время беременности потребность в магнии увеличивается в 2–3 раза, что обусловлено увеличением массы матки от 100 до 1000 г, молочных желез, общей массы крови из-за роста количества эритроцитов на 20–30%, высоким уровнем эстрогенов и повышением уровня альдостерона [2, 18–22].

Достаточная обеспеченность организма матери этим важным элементом создает основу для полноценного вынашивания плода и рождения здорового ребенка [6, 23]. Плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния, она синтезирует более 150 белков и гормонов, из которых 70% — магниезависимые. Потребность организма беременной женщины в магнии нередко превышает его поступление, и данное обстоятельство позволяет рассматривать беременность как физиологическую модель гипомagneмии [21, 24, 25].

Дефицит магния во время беременности может вызывать нежелательные последствия как со стороны матери, так и со стороны плода: нарушение имплантации эмбриона, кальциноз плаценты (следствие нарушения обмена кальция в условиях дефицита магния), длительная угроза прерывания беременности, преждевременные роды, слабость родовой деятельности, нарушения раскрытия шейки матки и периода изгнания в родах, симфизиопатия и симфизит, преэклампсия и эклампсия [12, 16, 23, 26]. К наиболее распространенным проявлениям дефицита магния при беременности относятся судороги икроножных мышц, дрожь, писчий спазм, повышенный тонус матки, артериальная гипертония [2, 17, 23, 27].

Использование неорганических солей магния для prolongирования беременности и в комплексной терапии преэклампсии хорошо изучено. Однако их применение может проявляться рядом серьезных и грозных осложнений, таких как приливы жара, тошнота, головная боль, урежение сердцебиения, острое повреждение мозга у новорожденных [23, 27, 28]. Неорганические соли и оксид магния плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте и вызывают диспепсию [18, 29].

В последнее время препаратами выбора для лечения хронического дефицита магния и долговременной профилактики осложнений беременности являются органические соли магния для перорального приема, которые лучше усваиваются, легче переносятся больными и дают меньше нежелательных лекарственных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта [4, 21, 30, 31].

Одним из перспективных и наиболее удачных препаратов, применяемых в лечении и профилактике дефицита магния и угрозы преждевременных родов, является препарат органической соли магния, в состав которого входят 32,8 мг элементарного магния или 500 мг оротата магния [32]. Оротовая кислота, входящая в состав препарата, является посредником в биосинтезе пиримидинов, синтезе гликогена и аденозинтрифосфата. Эффективность магния возрастает при использовании его с так называемыми магниофиксаторами. Оротовая кислота в зарубежной литературе классифицируется как «Mg-fixing agent», которая способствует транспорту ионов Mg^{2+} внутрь клетки [3, 27, 31, 34].

Оротат магния назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней, затем — по 1 таблетке 2–3 раза в день. Продолжительность курса не менее 4–6 недель [14, 32].

Место магния в лечении гинекологических заболеваний

Препараты магния нашли свое широкое применение в терапии различной гинекологической патологии: предменструального синдрома с преобладанием психоэмоционального напряжения (депрессия, раздражительность, отеки, болезненность и ощущение нагрубания молочных желез) [11]. Продолжительность терапии должна составлять не менее 2–3 менструальных циклов и может быть продолжена в течение значительно большего времени [1].

Учитывая, что магниевый дефицитное состояние сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ФНО- α), включение препаратов магния в комплексную терапию воспалительных заболеваний половых органов является весьма обоснованным [35–37].

Дефицит магния в организме приводит к снижению активности гиалуронсинтетаз, повышению активности гиалуронидаз, что ведет к нарушению метаболизма гелеобразной среды внеклеточной матрицы, ускоренному старению фибробластов, замедлению синтеза коллагеновых и эластиновых волокон и ухудшению механических характеристик ткани [1, 27, 38, 39]. Включение препаратов магния в комплекс лечебных мероприятий патогенетически показано пациенткам с пролапсами гениталий, особенно в профилактике рецидивов после оперативного вмешательства [26, 40, 41].

Одной из наиболее частых причин нарушений менструальной и репродуктивной функций на фоне прогрессирующего ожирения является метаболический синдром, частным проявлением которого является синдром поликистозных яичников [12, 42, 43]. Пациентки с метаболическим синдромом имеют нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома вплоть до аменореи, бесплодие, невынашивание беременности, избыточное оволосение, ожирение [27].

Известно, что магний требуется для адекватного использования глюкозы и передачи сигналов инсулину. Выраженность проявлений метаболического синдрома, в т. ч. уровень инсулина, обратно пропорциональна уровню

потребления магния с пищей. Инсулиннезависимый сахарный диабет является результатом долговременных нарушений метаболизма, неразрывно связанных с хроническим дефицитом магния. Уровень магния в сыворотке крови у женщин с диабетом отрицательно коррелирует с содержанием липидов в крови и жировой массой пациентки [44, 45].

На более ранних этапах формирования этих нарушений у пациентов часто формируется астения, усугубляющая уже имеющиеся метаболические нарушения [12, 27]. Гипомагниемия ухудшает процессы метаболизма, создавая условия для формирования клинически выраженного метаболического синдрома [30, 36]. Основополагающим в лечении пациенток с метаболическим синдромом являются диетические мероприятия. Для подбора диеты таким пациенткам необходимо учитывать количественное содержание магния в продуктах питания и его биодоступность [13, 46, 47]. Однако для коррекции глубокого магниевого дефицита недостаточно лишь диетических мероприятий, возникает необходимость применения препаратов магния, например его органического соединения оротата магния. Преимущества оротата магния перед другими препаратами магния заключаются в его удобной таблетированной форме, что позволяет легко менять дозировку препарата при необходимости. Кроме того, оротат магния безопасен в терапевтических дозах и у него практически отсутствуют нежелательные лекарственные реакции [4, 32].

В последние годы установлено, что симптомы климатического синдрома схожи с симптомами магниевой недостаточности: приливы и ночная потливость, чувство давления в голове и теле, мышечные и суставные боли, парестезии, головные боли, головокружения и обморочные состояния, затруднения дыхания, потеря чувствительности в стопах и в кистях рук. Все это обосновывает необходимость магниевой дотации в этом периоде жизни женщины. Безусловно, следует помнить и о возможности развития остеопороза, известно о влиянии препаратов магния на поддержку нормального функционирования костной ткани, поддержку минеральной плотности кости, поскольку магний сохраняет ту матрицу, на которую будет ложиться кальций [6, 13, 24, 48].

Таким образом, проблема дефицита магния в акушерстве и гинекологии крайне актуальна. Хронический дефицит магния, нередко приводящий к серьезным осложнениям беременности, может и должен быть компенсирован пероральным приемом препаратов магния. Применение пероральных препаратов магния корректирует дефицит магния у беременных, снижает вероятность угрозы прерывания беременности и эклампсии, профилактирует развитие гестационного диабета и ожирения. Оротат магния также необходимо включать в комплекс лечебных мероприятий пациенток с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, дисплазией соединительной ткани, предменструальным и климатическим синдромами.

Учитывая необходимость длительного приема препарата, важен факт безопасности и высокой биодоступности содержащегося в нем магния, всем этим требованиям в полной мере соответствует оротат магния.

Определение оптимальных путей коррекции дефицита магния и активной профилактики осложнений магниедифицитных состояний остается важной задачей акушерства и гинекологии. ■

Литература

1. Спасов А. А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. 272 с.
2. Громова О. А., Серов В. Н., Торшин И. Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. 2008. № 8. С. 10–15.
3. Barbagallo M., Belvedere M., Dominguez L. J. Magnesium homeostasis and aging // *Magnes. Res.* 2009. Vol. 22. № 4. P. 235–246.
4. Лечение оротатом магния. Научный обзор. М.: Медпрактика-М, 2003. 28 с.
5. Mazur A., Maier J. A., Rock E. et al. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications // *Arch Biochem Biophys.* 2007; 458 (1): 48–56.
6. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // *РМЖ.* 2008. Т. 16. № 4. С. 230–238.
7. Classen H. G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence // *Rom. J. Intern. Med.* 2004. Vol. 42 (3). P. 491–501.
8. Killilea D. W., Maier J. A. M. A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies // *Magnesium Research.* 2008. № 21 (2). P. 77–82.
9. Durlach J., Pages N., Bac P. et al. Magnesium deficit and sudden infant death syndrome (SIDS): SIDS due to magnesium deficiency and SIDS due to various forms of magnesium depletion: possible importance of the chronopathological form // *Magnes. Res.* 2002. Vol. 15 (3–4). P. 269–278.
10. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2006. Vol. 22 (6). P. 471–476.
11. Буданов П. В. Лечение предменструального синдрома: современные представления и перспективы // *Трудный пациент.* 2012. № 10. № 2–3. С. 34–37.
12. Кошелева Н. Г., Аржанова О. Н., Плужникова Т. А. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. СПб, 2003. 70 с.
13. Недогода С. В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля // *Лечащий Врач.* 2009. № 6. С. 16–19.
14. Мубаракшина О. А. Особенности применения препаратов магния беременными женщинами // *Фарматека.* 2013. № 18. С. 2–5.
15. Торшин И. Ю., Громова О. А. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2009; 109 (11): 107–111.
16. Чекман И. С., Горчакова Н. А., Николай С. Л. Магний в медицине. Кишинев. 101 с.
17. Gunther T. The biochemical function of Mg²⁺ in insulin secretion, insulin signal transduction and insulin resistance // *Magnes. Res.* 2010. № 23 (1). P. 5–18.
18. Серов В. Н., Керимкулова Н. В., Торшин И. Ю., Громова О. А. Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии. Доказательные исследования // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012; 11 (4): 62–72.
19. Буданов П. В. Актуальные проблемы невынашивания беременности на фоне дефицита магния // *Гинекология.* 2010. 5 (1): 28–32.
20. Кошелева Н. Г., Аржанова О. Н., Плужникова Т. А. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. СПб, 2003. 70 с.
21. Young G. L., Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002 (1).
22. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013; 2: 6–14.
23. Громова О. А. Витамины и микроэлементы при беременности и у кормящих матерей. Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО. Под ред. В. М. Сидельниковой. М., 2006. 58 с.
24. Серов В. Н., Блинов Д. В., Зимовина У. В., Джобавя Э. М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных // *Акушерство и гинекология.* 2014; 6: 33–39.

25. Торишин И. Ю., Рудаков К. В., Тетраушвили Н. К. и др. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 4. С. 67–71.
26. Тетраушвили Н. К., Сидельникова В. М. Восполнение дефицита магния в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности // Трудный пациент. 2005. Т. 3. № 2. С. 20–23.
27. Cohen L., Bittermann H., Grenadier E. et al. Idiopathic magnesium deficiency in mitral valve prolapse // Am J Cardiol. 1986; 57: 486–487.
28. Цаллагова Е. В. Магний: перспективы женского и детского здоровья // Фарматека. 2013. № 18. С. 6–8.
29. Чушков Ю. В. Современные возможности коррекции дефицита магния в акушерстве // РМЖ. 2012. № 17. С. 867–873.
30. Мубаракишина О. А. Современные подходы к применению препаратов магния у беременных женщин // Акушерство и гинекология. 2012. № 5. С. 109–112.
31. Coudray C., Rambeau M., Feillecct-Coudray C. et al. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach // Magnes. Res. 2005. Vol. 18 (4). P. 215–223.
32. Применение Магнерота в акушерской практике: инструктивное письмо Российского общества акушеров-гинекологов для врачей общей практики № 97 от 09.06.2006 г.
33. Rosanoff A. Magnesium and hypertension // Clin. Calcium. 2005. № 15. P. 255–260.
34. Мубаракишина О. А. Особенности применения препаратов магния беременными женщинами // Фарматека. 2013. № 18. С. 2–5.
35. Kenji Ueshima. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // Magnes. Res. 2005. № 18 (4). P. 275–284.
36. King D. E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? // Magnes. Res. 2009. № 22 (2). P. 57–59.
37. Tam M., Gomez S., Gonzalez-Gross M. et al. Possible roles of magnesium on the immune system // Europ J Clin Nut. 2003; 57: 1193–1197.
38. Bussiere F. I., Mazur A., Fauquert J. L. et al. High magnesium concentration in vitro decreases human leukocyte activation // Magnes Res. 2002; 15: 43–48.
39. Mittendorf R., Dammann O., Lee K. S. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor // J. Perinatol. 2006. Vol. 26 (1). P. 57–63.
40. Керимкулова Н. В., Никифорова Н. В., Владимиров И. С. и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных // Земский врач. 2013. № 2. С. 34–38.
41. Schimatschek H. F., Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // Magnes Res. 2001; 14: 283–290.
42. Song Y., Ridker P. M., Manson J. E. et al. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U. S. women // Diabetes Care. 2005; 28: 1438–1444.
43. Громова О. А., Лиманова О. А., Гоголева И. В. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 23. С. 60–73.
44. Фофанова И. Ю. Дефицит магния и его связь с акушерской патологией // Медицинский совет. 2013. № 5. С. 34–41.
45. Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F. Serum magnesium and C-reactive protein levels // Arch Dis Child. 2008; 93 (8): 676–680.
46. Виноградов А. П. Химический элементный состав организмов и периодическая система Д. Н. Менделеева. Трубы биохим. лаб. АН СССР, 1935. Вып. 3. С. 3–30.
47. Rayssiguier Y., Mazur A. Magnesium and inflammation: lessons from animal models // Clin Calcium. 2005; 15 (2): 245–248.



Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)
Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)
Гильдия специалистов по инфекциям передаваемым половым путем (IUSTI)
при участии:
Национальной академии микологии
Профессионального общества трихологов
Российской парфюмерно-косметической ассоциации

VIII Международный форум дерматовенерологов и косметологов

International Forum of Dermatovenereologists and Cosmetologists

Москва, «Крокус Экспо»
18-20 марта 2015 года

www.ifdc.pro

В программе Форума:

- Подологические методы лечения инфекционных и неинфекционных болезней ногтей и кожи стоп.
- Болезни волос и кожи головы.
- Инфекции, передаваемые половым путем.
- Косметические средства интенсивного действия.
- Фундаментальные исследования в дерматологии.
- Психодерматология и косметология.
- Лазеротерапия дерматологии и косметологии.
- Дерматоонкология.
- Инновационные методы реабилитации человека в практике эстетической медицины.
- Организационно-правовые вопросы.
- Детская дерматология и косметология.
- Инъекционные технологии в косметологии.
- Герпес-вирусные инфекции в практике дерматовенеролога и косметолога.

В рамках Форума пройдут:

- Весенняя сессия Национальной академии микологии.
- Всероссийский конгресс по дерматоскопии и оптической диагностике кожи.
- Московская конференция Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем
- Российский герпес-форум.

Технический организатор мероприятия:

НП «Междисциплинарный медицинский альянс»
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: + 7 (495) 786-25-57
электронная почта: mail@interforum.pro
www.ifdc.pro

Реклама

Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ ЭКО и ПЭ

Е. Б. Рудакова¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. Ю. Замаховская

Т. В. Стрижова, кандидат медицинских наук

О. Б. Трубникова, кандидат биологических наук

Л. В. Татарина

Ю. Б. Дьякова

ГБУЗ МО МОПЦ, Балашиха

Резюме. Рассмотрены основные патогенетические факторы, влияющие на наступление и сохранение беременности в программах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов, описаны особенности данных программ, как составляющих особую группу риска для невынашивания, и основные профилактические и лечебные мероприятия.

Ключевые слова: невынашивание, экстракорпоральное оплодотворение, имплантация, прогестерон, тромбофилия, индекс массы тела, антифосфолипидный синдром.

Abstract. The main pathological factors were observed, influencing on pregnancy occurrence and maintaining in in vitro fertilization and embryo transfer programs, and also the differences of these programs were described, as an individual risk group of miscarriage. The main medical and prophylactic measures were described.

Keywords: miscarriage, in vitro fertilization, embryo transfer, implantation, progesterone, thrombophilia, the body mass index antiphospholipid syndrome.

Несмотря на большой объем знаний, которыми владеет современная медицина для диагностики, лечения, прогнозирования преждевременного прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, в том числе замершие беременности, являются наиболее частым осложнением беременности и составляют 10–20% от всех клинических случаев. Восемьдесят процентов этих потерь приходятся на ранние сроки гестации [1]. Определение частоты данной патологии достаточно сложная задача, так как не всегда учитываются биохимические беременности, которые могут быть подтверждены документально только при определении в крови бета-хорионического гонадотропина человека. Особенно явно данная проблема становится заметна в аспекте вспомогательных репродуктивных технологий. По сути, неудачу экстракорпорального оплодотворения через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки также можно рассмотреть как выкидыш на очень малом сроке. Прекращение развития беременности на стадии доклинических проявлений нуждается в тщательном анализе и изучении. В отечественной и зарубежной литературе частота невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) варьирует от 18,5% до 32% по данным

различных авторов. При этом существенных различий между частотой выкидышей в «свежих» и криопотоколах выявлено не было.

Индукцированная беременность и невынашивание

На современном этапе высокие медицинские технологии позволяют получить методом ЭКО и ПЭ развивающуюся маточную беременность в 40% случаев (по данным РАРЧ от 2014 года). Индуцированную беременность можно рассмотреть как результат сложного взаимодействия организма матери, эмбриона и внешних воздействий, таких как: медикаментозные препараты; манипуляции, производимые репродуктологом и эмбриологом; временное пребывание гамет и эмбрионов вне организма женщины, воздействие окружающей среды. Позитивным результатом этих взаимодействий можно считать клиническую беременность, подтвержденную ультразвуковым исследованием с визуализацией плодного яйца, желточного мешка, эмбриона и его сердцебиения. Однако более правильно регистрировать как достигнутый результат рождение здорового ребенка («take home baby»), а не сам факт наступления беременности. Сложнее расценить отрицательный результат и выделить те решающие факторы, которые сдвинули чашу весов в сторону неудачной попытки. Выкидыши (в том числе неразвивающиеся, а также не прогрессирующие биохимические беременности) — краеугольный камень, о который порой разбиваются усилия врачей-репродуктологов и надежды пациентов.

¹ Контактная информация: vrtmopc@mail.ru

Причины невынашивания беременности после ЭКО и ПЭ

К причинам, вызывающим преждевременное прерывание беременности на ранних сроках, относят:

- генные и хромосомные мутации;
- анатомические особенности;
- тромбофилии;
- иммунные нарушения;
- инфекционно-воспалительные заболевания;
- эндокринные нарушения и заболевания [1].

Все это в полной мере относится и к беременности после ЭКО и ПЭ.

Также широко обсуждаются такие факторы, как:

- возраст матери;
- курение;
- эндометриоз;
- высокий индекс массы тела (ИМТ) и ожирение;
- десинхронизация созревания эндометрия, фолликулогенеза и эмбриогенеза в протоколах ЭКО;
- низкий овариальный резерв;
- синдром гиперстимуляции яичников;
- качество яйцеклеток и переносимых эмбрионов;
- морфофункциональные особенности спермы пациентов;
- применение ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит) и других дополнительных эмбриологических методик.

Доказанные патологические факторы

На сегодняшний день доказанными с помощью рандомизированных контролируемых клинических исследований считаются генетические причины и антифосфолипидный синдром (АФС) (вариант приобретенной тромбофилии) [15].

Что касается генетических причин, то известно, что большинство хромосомных аномалий в первом триместре беременности возникают *de novo* и чаще обусловлены материнским фактором (прежде всего, играет роль возраст пациентки). Данное наблюдение совпадает и с нашим клиническим опытом. Если же невынашивание является привычным, то у 3–5% супружеских пар с данной патологией один из партнеров имеет сбалансированную структурную аберрацию. Внедрение метода биопсии бластомеров или трофобласта эмбрионов (прегравидарная генетическая диагностика) в клиническую практику отделений вегетативно-резонансного тестирования (ВРТ) позволяет снизить риск возникновения спорадических неразвивающихся беременностей [2]. Также причиной привычного невынашивания по мнению некоторых исследований может быть повторяющаяся анеуплоидия у эмбрионов [3]. Существует мнение, что применение DHAS у женщин с низким овариальным резервом при подготовке к ВРТ снижает частоту анеуплоидий, а следовательно, профилактирует ранние выкидыши у данной группы пациентов [15]. Но пока генетические нарушения не имеют разработанных клинических лечебных подходов (что не исключено в будущем). Основными профилактическими направлениями являются медико-генетическое консультирование и преимплантационная генетическая диагностика (ПГД).

Вторая доказанная причина невынашивания беременности — АФС. Привычное невынашивание в анамнезе наряду с тромбозами является клиническим критерием для постановки данного синдрома. Лабораторные критерии: постоянное присутствие в крови волчаночного антикоагулянта, антител класса G или M к кардиолипину или антител к β -2-гликопротеину 1 в среднем или высоком титре [4].

Что же касается остальных видов тромбофилий (кроме АФС), то на данном этапе изучения вопроса их относят к вероятным причинам невынашивания беременности. Хотя исследования в этой области ведутся в течение трех десятилетий, вопрос гиперкоагуляции требует дальнейшего изучения. При нормально протекающей беременности процессы фибринолиза и фибринообразования в ходе имплантации находятся в равновесном состоянии, обеспечивая полноценную инвазию трофобласта. Это объясняется тем, что в ходе имплантации бластоцисты происходит разрушение экстрацеллюлярного матрикса посредством «контактного ингибирования» ферментами, а в эндометрии под влиянием прогестерона запускаются механизмы, регулирующие фибринолиз и гемостаз для предотвращения образования геморрагий [9]. Для тромбофилий является общим патогенетический процесс рассогласования этих двух противоположных процессов в сторону усиления фибринообразования. На ранних сроках тромбофилии могут вызывать неполноценную инвазию трофобласта вплоть до прекращения развития беременности, а на более поздних — нарушать процесс плацентации, ухудшать перфузию плаценты, способствуя развитию таких грозных осложнений беременности, как гестоз, преэклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты. Следовательно, чем раньше проводить противотромботическую терапию, тем лучше исход беременности [4, 14]. Различают приобретенные тромбофилии (резистентность к С-активированному белку, гипергомоцистеинемия вследствие дефицита фолиевой кислоты или витамина B₆ и B₁₂ в рационе и собственно АФС) и наследственные. Лейденская мутация и мутация гена протромбина являются наиболее часто встречающимися среди наследственных тромбофилий у европейской расы, а следовательно, требуют диагностики в случае постановки диагноза «привычный выкидыш». До сих пор отсутствует консенсус среди специалистов, какие именно гены следует исследовать для диагностики тромбофилий при привычном невынашивании. Однако чем больше выявляется мутаций у обследуемой пациентки, тем выше риск осложнений беременности [9].

Индекс массы тела и предрасположенность к невынашиванию

Заслуживают интерес работы, связывающие высокий риск самопроизвольного выкидыша в программе ЭКО и ПЭ с величиной ИМТ. Интересно, что между избыточной массой тела и гиперкоагуляцией также выявлена взаимосвязь [9, 13]. Доказанным фактом является утверждение, что метаболические нарушения могут приводить к патологическим отклонениям в системе гемостаза и способствовать проблемному течению беременности на любом сроке. Так, у женщин, имеющих ИМТ между 25 и 35, частота клинических выкидышей более чем в два раза выше по сравнению с пациентками с нормальной массой тела. Высокий ИМТ сопряжен с гиперинсулинемией, что само по себе является независимым фактором риска самопроизвольного выкидыша как при естественном зачатии, так и после лечения методами ВРТ. Механизм невынашивания связан со снижением экспрессии эндометрием факторов, которые принимают непосредственное участие в имплантации. Другими факторами, способными усугублять дисфункцию эндометрия, является дисбаланс стероидных гормонов и цитокинов, они также связаны с высоким ИМТ. Гормон лептин, вырабатываемый жировой тканью, принимает участие в регуляции ангиогенеза и секреторной трансформации эндометрия, а следовательно, влияет на имплантацию. Постоянный высокий уровень

лептина, наблюдаемый при ожирении, может усугублять инсулинорезистентность и способствовать нарушению инвазии трофобласта. Landres и др., проанализировав в 2010 году кариотип абортусов после самопроизвольных выкидышей в первом триместре, выявил увеличение количества эмбрионов с анеуплоидией у женщин, индекс массы тела которых превышал 25 по сравнению с женщинами того же возраста с нормальным индексом массы тела [16–21].

Мужской фактор

Не следует упускать из вида при рассмотрении проблемы невынашивания после ЭКО и ПЭ мужской фактор. У 42% мужей женщин с привычным невынашиванием выявляются нарушения сперматогенеза: олигоспермия, полиспермия, тератоспермия, лейкоцитоспермия, снижение белков фертильности. Клинически диагностируется хронический простатит, уретрит, имеют место эпизоды перенесенных в анамнезе инфекций, передающихся половым путем. Все это способствует снижению фертильности спермы [10]. Следовательно, невынашивание нужно рассматривать как общую проблему супругов и привлекать к диагностике и лечению данной патологии врачей-androлогов.

Имплантация как основа успешной беременности

Ключевым патогенетическим моментом неудач ЭКО и очень ранних репродуктивных потерь вне зависимости от провоцирующих факторов является отсутствие или неполноценная имплантация. После того как эмбрион после переноса попадает в полость матки, наступает важнейший этап — инвазия бластоцисты и децидуальная трансформация эндометрия (первый критический период беременности). Децидуализация эндометрия совпадает во времени с «окном имплантации» и является прогестеронзависимым процессом [5]. Прогестерон контролирует выработку цитокинов естественными киллерами, проявляя, таким образом, свой иммуномодулирующий эффект (King et al., 1999; Emmer, Steegers; Johnson et al., 1999). Гистологами были описаны особенности децидуализации в зависимости от причины невынашивания. Так, имеются данные, что при гипопрогестеронии отмечается отставание цитотрофобластической инвазии на 2–3 недели и резкое снижение уровня хорионического гонадотропина (ХГЧ). При этом пациентки, у которых был осуществлен забор фолликулярной жидкости в ходе трансвагинальной пункции, составляют группу риска по гипопрогестеронии и недостаточности желтого тела в силу нарушения физиологии овуляции. При воспалительных и гормональных изменениях функциональная неполноценность эндометрия выражена значительно в сравнении с изолированной гипопрогестеронией. Цитотрофобластическая инвазия снижается или вовсе останавливается, так и не достигнув гемохориального типа, ХГЧ также резко снижается. Если же причина в аутоиммунных или генетических нарушениях, децидуализация эндометрия, как правило, происходит адекватно на фоне незначительного снижения ХГЧ крови. Иммунные нарушения сопровождаются гиперпродукцией и гиперактивностью децидуальных естественных киллерных клеток, оказывающих цитотоксическое действие на клетки трофобласта [7, 8]. Причиной, связанной непосредственно с ЭКО, может быть сдвиг «окна имплантации» и нарушение рецептивности эндометрия (так называемая преждевременная лютеинизация). Повышение прогестерона до введения триггера овуляции способствует преждевременной секреторной трансформации эндометрия, десинхронизации дифференцировки эндометрия и эмбриогенеза, что

снижает частоту наступления беременности в протоколах с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормонов. Существует мнение, что более высокая курсовая доза гонадотропинов, используемая при стимуляции суперовуляции, отрицательно влияет на состояние эндометрия. Неадекватный ответ пациенток на гормональную стимуляцию может выражаться ускоренным созревaniem и гибелью децидуальных клеток. Гистологически при неразвивающейся беременности, в том числе после ЭКО, имеют место выраженные регрессивные изменения децидуальной оболочки, которые проявляются в виде нарушения межклеточных взаимодействий, осуществляемых через эффекторные молекулы, факторы роста и цитокины. Профилактикой данного ятрогенного осложнения является подбор адекватной дозы препаратов для стимуляции суперовуляции, а в случае, если преждевременная лютеинизация имеет место, — отмена переноса и витрификация полученных эмбрионов [6]. Рассматривая процесс взаимодействия эмбриона и эндометрия, представляют интерес проведенные в 2013 году исследования, в ходе которых была выявлена способность эндометрия «распознавать» качество переносимых в матку эмбрионов (Macklon и соавт. ESHRE 2013. Oral 098). В присутствии эмбриона плохого качества запускается каскад цитокиновых реакций, беременность не наступает. Когда же эндометрий контактирует с эмбрионом высокого качества, включается миграционный ответ и механизмы, направленные на имплантацию. При привычном невынашивании селективные функции нарушаются, эндометрий не распознает качество эмбрионов.

Меры по сохранению беременности после ЭКО и ПЭ и профилактике эмбриоплацентарной недостаточности

В отделении вспомогательных репродуктивных технологий МОПЦ частота преждевременного прерывания беременности (самопроизвольный аборт, неразвивающаяся или биохимическая беременность) в 2013–2014 году составила 22,9% от всех клинических беременностей. При этом в 99% всех исследуемых нами случаев остановка развития беременности произошла до 9 недель гестации включительно, а треть всех неразвивающихся беременностей составили биохимические случаи регистрации беременности, когда плодное яйцо в матке не было визуализировано при плановом дообследовании. Как причина невынашивания тромбофилии выявились у 82,86% обследуемых, хронический эндометрит — у 28,5%, мужской фактор — 80%, иммунные нарушения (совместимость по системе антигенов тканевой совместимости, иммунизация к ХГЧ) — у 11,4%. Избыточная масса тела была у 66% пациенток с неразвивающейся беременностью (ИМТ превышал 25), а каждая третья пациентка страдала ожирением. В соответствии с имеющимися литературными данными и опытом нашего отделения у пациенток с неудачей первой попытки ЭКО в виде замершей беременности были проведены комплексные лечебные мероприятия в зависимости от ведущего патогенетического фактора. Группа таких пациенток составила 35 человек.

Назначение препаратов прогестерона являлось ключевым моментом посттрансферного периода в программе ЭКО и ПЭ у всех пациенток, в независимости от причины бесплодия. Использовался микронизированный прогестерон растительного происхождения в дозе 600 мг с предпочтительным вагинальным введением. Данный метод обеспечивает высокую биодоступность, быстрый подъем уровня

прогестерона в крови с сохранением высоких концентраций в течение 24 часов. Длительность поддержки определялась индивидуально в зависимости от динамики гормонального статуса и обычно продолжалась до 16–20 недель гестации.

При планировании последующих попыток ЭКО и ПЭ у всех пациенток с тромбофилиями за месяц до начала протокола стимуляции суперовуляции нами были применены профилактические меры, согласованные с гематологами, такие как: назначение эластической и градуированной компрессии венозного кровотока с помощью компрессионных чулок; при наличии гиперагрегационного синдрома — Аспирин в дозе 75 мг 1 раз в сутки, сулодексид 250–500 ЛЕ в сутки, дипиридамол 75 мг в сутки, при наличии тромбонемии — низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе 0,3–0,4 мл в сутки под контролем коагулограммы. Все пациентки получали фолиевую кислоту в дозировке не менее 400 мкг/сутки. А носительницы мутаций гена MTHFR и гипергомоцистеинемии — от 800 мкг до 4 мг в сутки. Необходимыми компонентами лечения таких пациенток являлись также комплексные препараты витаминов группы В и полиненасыщенные жирные кислоты.

Проведенное нами комплексное обследование пациенток с ранними эмбриологическими потерями и нарушениями в системе гемостаза, манифестирующими непосредственно в программе, показало, что большинство этих нарушений сопряжено с наследственной тромбофилией. У 12% пациенток при дополнительном обследовании были выявлены различные, в том числе стерые формы антифосфолипидного синдрома. Подготовка данных пациенток включала антиагрегантную и антикоагулянтную терапию под контролем коагулограммы. Следует отметить, что у 20% исследуемых пациенток АФС сочетался с наследственными формами тромбофилии.

На этапе предгравидарной подготовки пациенток, анамнез которых был отягощен инфекционно-воспалительными заболеваниями, перед программой ЭКО и ПЭ в комплекс лечебных мероприятий входили: этиотропная и/или противовирусная терапия, иммуномоделирующая терапия, метаболическая терапия, эфферентные методы лечения, физиотерапия, фазовая гормонотерапия. В посттрансферном периоде применялись препараты микронизированного прогестерона вагинально с учетом гипопрогестеронемии. В отдельных случаях с учетом того, что на самых ранних сроках гестации ХГЧ предотвращает регрессию желтого тела, тем самым поддерживая продукцию эндогенного прогестерона, назначался хорионический гонадотропин человека в виде внутримышечных инъекций 1000–1500 МЕ/ампула по схеме на 1-й, 2-й, 5-й, 9-й день переноса эмбрионов. У пациенток, составляющих группу риска или с уже имеющимися клиническими проявлениями синдрома гиперстимуляции яичников, препараты ХГЧ не применялись, так как это могло привести к утяжелению течения синдрома гиперстимуляции яичников и развитию осложнений.

Половые партнеры пациенток при выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполового тракта, эндокринных, иммунных и других нарушений были консультированы врачом-андрологом. В зависимости от вида нарушений была проведена коррекция: антибактериальная, противовоспалительная терапия, коррекция эндокринных нарушений, стимуляция сперматогенеза на фоне витаминно- и антиоксидантной терапии.

Для коррекции иммунных нарушений имплантации в случае несовместимости супругов по системе тканевой гистосовместимости (более трех-пяти совпадений антигенов второ-

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАРТ

M-HEALTH CONGRESS — 2015

13 марта, Москва, КВЦ «Сокольники»
Smile Expo
www.smileexpo.ru

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ — IFDC2015

18–20 марта, Москва, МВЦ «Крокус Экспо», пав.3
НАДК и ЕААД
www.ifdc.pro

X МЕЖДУНАРОДНАЯ ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

19 марта, Москва, ул. Островитянова, д.1
РНИМУ им. Н.И.Пирогова
E-mail: sno.rnrmu@gmail.com
www.pirogovka.rsmu.ru

XI МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ «ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ – 2015»

26–28 марта, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(здание Правительства Москвы)
www.imfd.ru
Тел.: (495) 797-65-95

VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

30–31 марта, Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9
(здание Правительства Москвы)
www.imfd.ru
Тел.: (495) 797-65-95

VII ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

30 марта–1 апреля, Москва, площадь Европы, д. 2, (гостиница «Рэдиссон Славянская»)
www.congress-infection.ru

АПРЕЛЬ

XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6–10 апреля, Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС)
www.medlife.ru

ОКТАБРЬ

X НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ

14–16 октября, Москва, «Крокус Экспо», 65 км МКАД, ст. метро «Мякинино»
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

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

реклама

го класса) проводилась терапия отцовскими лимфоцитами до 12 недель беременности либо иммунотерапия осуществлялась иммуноглобулином человеческого нормальным в виде внутривенных инфузий по 25 мл 1 раз в 3 дня: за 6, за 3 и в день ПЭ (на сегодняшний день существуют различные схемы применения препаратов иммуноглобулина).

У 14,3% пациенток иммунные нарушения выявлялись в виде аутоиммунизации к хорионическому гонадотропину человека, что могло способствовать дефектам имплантации или повреждению желточного мешка. В случае активного аутоиммунного процесса пациентки получали глюкокортикоиды (Метипред, дексаметазон) и антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины, Аспирин) до и непосредственно в программе ЭКО. На этапе подготовки к протоколу также применялся дискретный (центрифужный) плазмафез. Целесообразность такой терапии решалась совместно с гематологом.

Группе пациенток с метаболическими нарушениями и/или ожирением дополнительно разъяснялась необходимость коррекции массы тела на 5–10% с помощью сбалансированной гипокалорийной диеты (до 2000 ккал/день), богатой «естественными» антиоксидантами, повышение физической активности на этапе подготовки к программе. По показаниям, при наличии инсулинорезистентности, применялся метформин в суточной дозе от 500 до 2000 мг, терапия проводилась длительно, в течение 1–12 месяцев до ПЭ.

На основе проведенных комплексных профилактических и лечебных мер были проанализированы результаты повторных попыток ЭКО и ПЭ у пациенток с неразвивающимися беременностями. В результате повторных попыток 88,57% вновь забеременевших пациенток смогли преодолеть эмбрионический барьер, что подтверждает эффективность такого подхода. Полученные данные подчеркивают исключительную важность и необходимость прикладывать все усилия в программах ЭКО и на этапах подготовки к ним для обеспечения полноценной имплантации в посттрансферном периоде.

Выводы

Таким образом, неразвивающиеся беременности после ЭКО и ПЭ являются мультифакторной патологией, имеющей общие патогенетические механизмы с аналогичной патологией в общей популяции. Однако проблема, с которой сталкиваются репродуктологи при проведении программ ЭКО, является более сложной, так как пациентки, нуждающиеся в лечении, имеют заведомо более отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, что требует не только активного воздействия на репродуктивную систему пациенток, но и комплексных профилактических превентивных мер. Динамический контроль ранних сроков беременности во время ЭКО и ПЭ открывает новые возможности для их изучения и позволяет производить профилактику патологии беременности до развития клинической картины прерывания. Детальное изучение причин нарушения беременности с привлечением специалистов смежных специальностей (эмбриологов, андрологов, гематологов), тщательный и индивидуальный подход к профилактике данной патологии является залогом высокого качества лечения бесплодия с помощью высоких репродуктивных технологий. Полученные нами данные являются предварительными, наши исследования в этом направлении продолжаются. ■

Литература

1. Кулаков В. И., Прилепская В. Н., Радзинский В. Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 2006. С. 119–120.
2. Боярский К. Ю., Гайдуков С. Н., Леонченко В. В. Причины прерывания беременности после ЭКО и ИКСИ в первом триместре: анализ клинических и цитогенетических данных // Журнал акушерства и женских болезней. 2008, № 4, т. 57. С. 73–75.
3. Чиряева О. Г., Петрова Л. И., Садик Н. А. и др. Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2007, № 1, т. 56. С. 35–45.
4. Блинецкая С. Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности. Дисс. канд. мед. наук. М., 2009. С. 14.
5. Сидорова И. С., Макаров И. О. Течение и ведение беременности по триместрам. 2009. С. 20–24.
6. Митюрин Е. В., Перминова С. Г., Дурина Э. Р. Преждевременная лютеинизация в программах вспомогательных репродуктивных технологий в протоколах с аналогами гонадотропин-рилизинг гормона // Акушерство и гинекология. 2012, № 8–2. С. 26.
7. Бакотина И. В. Клинико-морфологические особенности формирования хориона у пациенток с неразвивающейся беременностью. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2005. С. 26.
8. Давнян Е. Л. Неразвивающаяся беременность I триместра: патогенез и профилактика. М., 2006. С. 13.
9. Макацария А. Д., Пшеничникова Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Бицадзе В. О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. МИА, 2006. С. 172–175.
10. Рудакова Е. Б., Есипович Т. В. Оптимизация беременности после ЭКО и ПЭ, осложненной угрозой прерывания. <http://repmomed.kz/pregnancycontrol/39-optimizaciya-taktiki-vedeniya-beremennosti-posle-eko-i-pe-oslozhnennoy-ugrozoy-preryvaniya.html>.
11. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М., 2013. С. 20–21.
12. Рудакова Е. Б., Бесман И. В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности // Лечащий Врач. 2010, № 3. С. 46–48.
13. Соколов Е. И., Манухин И. Б., Мочалов А. А., Невзоров О. Б. Нарушения в системе гемостаза у беременных с метаболическим синдромом // Лечащий Врач. 2011, № 3. С. 43–47.
14. Сидорова И. С., Унанян А. Л. Первый триместр беременности и роль витаминно-минеральных комплексов // ПМЖ. 2011, № 20. С. 1223–1227.
15. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W., Brey R. L., Cervera R. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J Thromb Haemost. 2006; 4 (2): 295–306.
16. Gleicher N., Ryan E., Weghofer A., Blanco-Mejia S., Barad D. H. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study // Reproductive Biology and Endocrinology. 2009, 7: 108.
17. Rittenberg V., Sobaleva S., Ahmad Ayo, Oteng-Nim E., Bolton V., Khalaf Y., Braude P., El-Toukhy T. Influence of BMI on risk of miscarriage after single blastocyst transfer // Human Reproduction. 2011. Vol. 26, № 10, p. 2642–2650.
18. Tian L., Shen H., Lu Q., Norman R. J., Wang J. Insulin resistance increases the risk of spontaneous abortion after assisted reproduction technology treatment // J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1430–1433.
19. Craig L. B., Ke R. W., Kutteh W. H. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss // Fertil Steril. 2002; 78: 487–490.
20. Kawamura K., Sato N., Fukuda J., Kodama H., Kumagai J., Tanikawa H., Murata M., Tanaka T. The role of leptin during the development of mouse preimplantation embryos // Mol Cell Endocrinol. 2003; 202: 185–189.
21. Landres I. V., Milki A. A., Lathi R. B. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight // Hum Reprod. 2010; 25: 1123–1126.
22. Mitchell M., Armstrong D. T., Robker R. L., Norman R. J. Adipokines: implications for female fertility and obesity // Reproduction. 2005; 130: 583–559.
23. Macklon I. и соавт. ESHRE 2013. Oral 098.

Оценка данных компьютерной томографии легких

у больных ревматоидным артритом с и без интерстициального поражения легких и изучение взаимосвязи выявленных изменений с прогрессированием деструкции суставов

Д. В. Бестаев¹, кандидат медицинских наук
Л. А. Божьева

ФГБУ НИИР им. В. А. Насоновой РАМН, Москва

Резюме. У больных ревматоидным артритом прогрессирование интерстициального поражения легких (ИПЛ) связано с активностью иммуновоспалительного процесса. Антивоспалительная терапия может как улучшить наблюдаемую при компьютерной томографии (КТ) картину ИПЛ, так и стабилизировать рентгенологическое прогрессирование КТ-изменений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерстициальное поражение легких, компьютерная томография легких, суммарный счет Шарпа—ван дер Хейде.

Abstract. In patients suffering from rheumatoid arthritis, progressing of interstitial pulmonary affection (IPA) is connected with activity of immuno-inflammatory process. Anti-inflammatory therapy can both enhance the IPA clinical picture observed in computer tomography (CT), and stabilize x-ray progressing CT of the changes.

Keywords: rheumatoid arthritis, interstitial pulmonary affection, Pulmonary computer tomography, Sharp's—van der Heyde's summed score.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание, характерной особенностью которого является прогрессирующее течение с формированием деформаций и тяжелых функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, наличие широкого спектра внесуставных проявлений [1–3].

К числу внесуставных проявлений РА относится интерстициальное поражение легких (ИПЛ). Риск развития ИПЛ у больных РА составляет около 8% по сравнению с 1% в популяции [4]. По данным российских и зарубежных исследователей поражение легких является непосредственной причиной смерти у 10–20% пациентов с РА [5–7]. Выживаемость больных с РА при возникновении развернутой клинической картины ИПЛ составляет 3,5 года [8–10].

Использование компьютерной томографии высокого разрешения легких (КТВР) имеет определяющее значение в диагностике ИПЛ, позволяет определить локализацию, степень распространенности и выраженности ИПЛ, а также является важным инструментом мониторинга патологического процесса [11, 12].

Целью настоящего исследования явилось изучение результатов КТВР легких у пациентов с РА с и без ИПЛ и их взаимосвязи с рентгенологическим прогрессированием суставов.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 68 больных РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1987 г., последовательно поступивших на стационарное лечение в клинику ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. У 56 (82%) пациентов методом КТВР были выявлены различные признаки

ИПЛ [13]. Клиническая характеристика больных РА с и без ИПЛ представлена в табл. 1.

Активность РА определялась по индексу активности болезни (DAS28). Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции проводилась на рентгенодиагностическом комплексе Stephanix Evolution N80HF. Рентгеновское исследование органов грудной клетки больных РА выполнялось на спиральном компьютерном томографе GE «Light Speed VCT» (с толщиной среза 0,65 мм). Для количественной оценки деструктивных изменений в суставах у больных РА использовался модифицированный метод Шарпа—ван дер Хейде (Sharp—van der Heijde) [14]. IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунофелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия). Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови проводили иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария).

¹ Контактная информация:
davidbestaev@rambler.ru

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РА с ИПЛ и без него		
Параметр	N = 56	N = 12
Пол:		
мужской, n (%)	15	3
женский, n (%)	41	9
Возраст (лет), M ± σ	50,3 ± 10,1	52,1 ± 9,8
Длительность РА, M ± σ	13,2 ± 5,6	15,4 ± 6,3
Степень активности по DAS 28:		
низкая (2,6 < DAS 28 ≤ 3,2)	34	3
умеренная (3,2 < DAS 28 ≤ 5,1)	12	5
высокая (DAS 28 > 5,1)	10	4
Внесуставные проявления РА:		
РУ, n	13 (23%)	1
полиневрит, n	10 (18%)	1
синдром Шегрена, n	6 (11%)	-
кожный васкулит, n	1 (2%)	-
Стадия РА:		
I	2	2
II	28	5
III	19	4
IV	5	1
Функциональный класс:		
I	16	3
II	34	7
III	8	2
Серопозитивные по РФ	46 (82%)	9 (75%)
Серопозитивные по АЦЦП	49 (88%)	10 (83%)

Таблица 2

Число больных РА с различной распространенностью и КТ-признаками ИПЛ в группах с динамикой КТ-картины и без нее, n (%)			
Анализируемые данные КТ легких, полученные при первом исследовании	Отсутствие динамики КТ-картины (n = 44)	Положительная динамика КТ-картины (n = 15)	Отрицательная динамика КТ-картины (n = 9)
Отсутствие изменений при КТВР	9 (20%)	0	3 (33,3%)
Симптом «матового стекла»	3 (7%)	15 (100%)	3 (33,3%)*
Симптом «сотового легкого»	7 (16%)	0	1 (11,1%)
Сочетание различных КТ-признаков	25 (57%)	0	2 (22,2%)
Нижние базальные сегменты	11 (25%)	15 (100%)	3 (33,3%)*
Средние сегменты (4–5 сегмент правого легкого + 6–7 сегмент левого легкого)	16 (36%)	0	1 (11,1%)
Вовлечение всех отделов легких	8 (18%)	0	2 (22,2%)

Примечание. * p < 0,05 относительно больных РА с ИПЛ с отсутствием КТ-динамики легких.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от клинической активности РА в группах с динамикой КТ-картины и без нее			
Активность РА по индексу DAS 28	Отсутствие динамики, n = 44	Положительная динамика, n = 15	Отрицательная динамика, n = 9
Первичное обследование			
Низкая (2,6 < DAS 28 < 3,2)	32 (73%)	3 (20%)	3 (33,3%)
Умеренная (3,2 ≤ DAS 28 < 5,1)	7 (16%)	6 (40%)	3 (33,3%)
Высокая (DAS 28 > 5,1)	5 (11%)	6 (40%)	3 (33,3%)
Повторное обследование			
Низкая (2,6 < DAS 28 < 3,2)	33 (75%)	7 (47%)	0
Умеренная (3,2 ≤ DAS 28 < 5,1)	8 (18%)	6 (40%)	2 (22%)
Высокая (DAS 28 > 5,1)	3 (7%)	2 (13%)	7 (78%)

Результаты

Оценка результатов компьютерной томографии (КТ) легких исходно и в динамике через год была проведена у 56 больных РА с признаками ИПЛ и у 12 больных без ИПЛ. Изменение КТ-картины легких в динамике выявлено у 24 больных (35%), из них три пациента без ИПЛ, у которых при повторном обследовании обнаружили фиброзные тяжи. Таким образом, изменения в динамике по данным КТВР легких выявлялись преимущественно у больных с ИПЛ, из которых у 15 человек (27%) наблюдалось улучшение, а у шести (11%) — ухудшение рентгенологической картины легких, соответственно у 35 (63%) состояние легких оставалось стабильным.

Сравнительный анализ больных без динамики и с ухудшением КТ-картины легких показал, что среди последних достоверно чаще выявлялись больные с поражением нижних базальных сегментов легких ($p < 0,05$), а также с КТ-признаком «матового стекла» ($p < 0,05$) (табл. 2).

У всех больных с положительной динамикой КТ-картины имелось интерстициальное поражение нижних базальных сегментов легких и симптом «матового стекла».

Среди больных с положительной КТ-динамикой ИПЛ при первичном обследовании было больше лиц с умеренной и высокой воспалительной активностью РА. При осмотре этих же пациентов через год увеличилось количество обследуемых с низкой и умеренной активностью.

В группе пациентов с отрицательной динамикой КТ-картины при первичном осмотре число больных с низкой, умеренной и высокой активностью не различалось, однако в динамике через год стало достоверно больше лиц с высокой клинической активностью заболевания ($p < 0,05$). В то же время у больных РА без динамики КТ-картины при первичном и повторном обследовании было выявлено преобладание низкой активности по индексу DAS 28 (табл. 3).

В последние годы в медицинской литературе активно обсуждается вопрос эффективности и безопасности применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных РА с ИПЛ. Имеющиеся сведения довольно противоречивы. Существуют данные как об ухудшении рентгенологической картины легких на фоне применения БПВП и ГИБП [15–18], так и об улучшении или

стабилизации ИПЛ [19–22]. Несмотря на то, что нами специально не изучалось влияние БПВП и ГИБП на прогрессирование или развитие ИПЛ у больных РА, мы проанализировали терапию пациентов в зависимости от динамики КТ-картины легких. При этом обращает на себя внимание то, что в группе больных с отрицательной динамикой КТ-изменений легких не оказалось больных, получающих ритуксимаб. Соотношение пациентов с терапией ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и абатацептом в группах с динамикой КТ-картины легких и без нее было приблизительно одинаковым. Больные РА с ИПЛ, которые в качестве терапии ГИБП использовали тоцилизумаб, оказались в группе пациентов с отсутствием динамики КТ-изменений легких. Соотношение больных, получающих метотрексат и лефлуномид, в группах с динамикой КТ-картины легких и без нее значительно не различалось, что исключало их воздействие на рентгенологическое прогрессирование ИПЛ (табл. 4).

В группе больных РА с отсутствием динамики КТ-картины легких на фоне проводимого лечения через год индекс DAS 28 снизился с $5,23 \pm 0,29$ до $3,61 \pm 0,77$ балла ($p < 0,05$) (удовлетворительный эффект терапии), у пациентов с положительной КТ-динамикой наблюдалось снижение индекса DAS 28 с $6,21 \pm 0,28$ до $3,01 \pm 0,78$ балла ($p < 0,003$) (хороший эффект терапии), при отрицательной КТ-динамике легких отмечался рост индекса активности DAS 28 с $4,02 \pm 0,58$ до $5,34 \pm 0,67$ балла (неэффективность терапии).

Для оценки деструктивных изменений в суставах у больных РА с динамикой КТ-картины легких и без нее определяли суммарный счет Шарпа–ван дер Хейде. При первичном осмотре пациентов достоверных различий по среднему суммарному счету Шарпа–ван дер Хейде не выявлено ($p > 0,05$). При повторном обследовании больных через 12 месяцев отмечалась тенденция к рентгенологическому прогрессированию независимо от динамики КТ-картины легких, причем достоверного различия между группами не обнаружено (табл. 5).

Обсуждение

Анализ данных КТВР легких больных РА с и без ИПЛ исходно и в динамике через год показал, что улучшение КТ-картины легких при ИПЛ происходило за счет уменьшения или исчезновения зон «матового стекла».

Таблица 4
Терапия больных РА с и без ИПЛ с динамикой КТ-картины легких и без нее

ГИБП	Отсутствие динамики, n = 44	Положительная динамика, n = 15	Отрицательная динамика, n = 9
Ритуксимаб 500–1000 мг внутривенно, два раза с промежутком в две недели	19 (43%)	10 (67%)	0
Инфликсимаб 3 мг/кг внутривенно, по схеме	7 (16%)	1 (7%)	1 (11%)
Адалимуаб 40 мг подкожно один раз в две недели	7 (16%)	2 (13%)	2 (22%)
Этанерцепт 50 мг один раз в неделю	2 (5%)	1 (7%)	1 (11%)
Абатацепт 500–1000 мг внутривенно по схеме	4 (9%)	1 (7%)	1 (11%)
Тоцилизумаб 8 мг внутривенно по схеме	2 (5%)	0	0
Метотрексат 15–25 мг в сутки	30 (68%)	11 (73%)	5 (56%)
Лефлуномид 20 мг в сутки	9 (21%)	4 (27%)	2 (22%)

Таблица 5
Динамика рентгенологической стадии и суммарного индекса Шарпа–ван дер Хейде больных РА с динамикой КТ-картины легких и без нее

Параметры РА	Отсутствие динамики, n = 44	Положительная динамика, n = 15	Отрицательная динамика, n = 9
Первичное обследование			
Стадия РА			
I	4 (9%)	3 (20%)	2 (22%)
II	24 (55%)	8 (53%)	2 (22%)
III	13 (30%)	3 (20%)	3 (33%)
IV	3 (7%)	1 (7%)	2 (22%)
Суммарный индекс Шарпа–ван дер Хейде	$149,8 \pm 84,1$	$137,8 \pm 79,4$	$141,4 \pm 91,4$
Повторное обследование			
Стадия РА			
I	3 (7%)	1 (7%)	1 (11%)
II	23 (52%)	9 (60%)	2 (22%)
III	15 (34%)	4 (27%)	4 (44%)
IV	3 (7%)	1 (7%)	2 (22%)
Суммарный индекс Шарпа–ван дер Хейде	$158,5 \pm 78,8$	$145,4 \pm 72,6$	$150,2 \pm 80,3$

Отрицательная динамика проявилась как увеличением зон «матового стекла», так и появлением или увеличением количества КТ-признаков ИПЛ.

Несмотря на многочисленные исследования, значение КТ-симптома «матового стекла» до настоящего времени остается неясным. Вопрос о его преимущественно воспалительной природе широко обсуждается. Работы, посвященные изучению идиопатических интерстициальных пневмоний, при морфологическом исследовании в большинстве случаев указывают на клеточную инфильтрацию в участках этого КТ-симптома, а также частую обратимость изменений на фоне лечения [23, 24].

Полученные в нашей работе результаты показали ассоциацию КТ-признака «матового стекла» с высокими показателями индекса воспалительной активности РА, при этом отмечалось преимущественное поражение нижних базальных

сегментов. Оценка больных в динамике выявила улучшения КТ-картины легких у пациентов с симптомом «матового стекла». Это свидетельствует в большей степени о воспалительном характере этого признака, чем о фиброзном, что отражает активный процесс. Воспалительный характер симптома «матового стекла» был показан и в работах других авторов [25, 26].

Среди пациентов с отсутствием динамики по результатам КТ-исследования только 7% оказались с симптомом «матового стекла», вероятно, для них терапия оказалась недостаточно эффективной. Хотя, может быть, этот факт подтверждает мнение тех исследователей, которые считают КТ-симптом «матового стекла» следствием уже фиброзных изменений мелких легочных структур [27, 28].

При анализе терапии больных РА с и без динамики КТ-картины легких обнаружилось, что среди пациентов с РА

с отрицательной динамикой не оказалось лиц, получающих ритуксимаб. В то же время в группе с отсутствием динамики КТ-изменений легких 43% больных в качестве терапии ГИБП использовали ритуксимаб, а при положительной динамике КТ-картины легких пациентов, лечившихся ритуксимабом, оказалось 67%. Ритуксимаб является анти-В-клеточным препаратом — химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов [29]. Препарат применяется в медицине с 1997 года для лечения В-клеточных неходжскинских лимфом, а в последние годы — широкого круга аутоиммунных заболеваний [30].

В двух недавно проведенных исследованиях была оценена эффективность и безопасность применения ритуксимаба у пациентов с РА с ИПЛ (19 и 48 пациентов соответственно). Было показано, что терапия ритуксимабом безопасна и не приводит к прогрессированию ИПЛ [20, 31]. Вышеизложенное свидетельствует о перспективах применения данного ГИБП у больных РА с ИПЛ. Динамика КТ-картины легких у пациентов с РА с и без ИПЛ оказалась взаимосвязана с эффективностью проводимой противовоспалительной терапии. У больных, обнаруживших при динамическом обследовании улучшение КТ-изменений легких, проводимая противовоспалительная терапия оказалась с хорошим эффектом по критериям Европейской антиревматической лиги (European League against Rheumatism, EULAR) [32], в то время как при ухудшении рентгенологической картины легких у пациентов была определена неэффективность терапии.

Изучение взаимосвязи рентгенологических изменений в суставах и легких у больных РА с и без ИПЛ показало, что прогрессирование эрозивно-деструктивных процессов в суставах происходило независимо от динамики КТ-картины легких.

Заключение

Таким образом, у больных РА прогрессирование ИПЛ связано с активностью иммуновоспалительного процесса. Адекватная противовоспалительная терапия может как улучшить КТ-картину ИПЛ, так и стабилизировать рентгенологическое прогрессирование КТ-изменений. Кроме того, полученные данные свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между динамикой изменений КТ-картины легких и деструктивных процессов в суставах, а также существовании различных иммунопатогенетических механизмов повреждения легочной ткани и суставов у больных РА. ■

Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное рук-во. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 290—331.
2. Klareskog L., Cartina A. I., Paget S. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2009; 373: 659—672.
3. Scott D. L., Wolfe F., Huizinga T. W. J. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. 2010; 376: 1094—1108.
4. Bongartz T., Nannini C., Medina-Velasquez Y. F. et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study // *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (6): 1583—1591.
5. Suzuki K., Sawada T., Murakami A. et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis // *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2003; 32 (4): 197—204.
6. Thurlbeck W. M. Lung structure and function in cigarette smokers // *Thorax*. 1994; 49 (12): 1276.
7. Мазуров В. И., Богданов А. Н. Диагностика и лечение поражений легких у больных ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. 2003; 1: 52—56.
8. Bernscherer G., Karabelyos C., Tarjan Z. The pulmonological manifestations of rheumatoid arthritis // *Orvosi Hetilap*. 2008; 149 (29): 1355—1361.
9. Koduri G., Norton S., Young S. ERAS (Early Rheumatoid Arthritis Study). Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort // *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (8): 1483—1489.
10. Saadia M. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: An Update on Diagnosis and Management // *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2012; 7 (3): 297—308.
11. Tanaka N., Kim J. S., Newell J. D. et al. Rheumatoid arthritis-related lungs diseases: CT findings // *Radiology*. 2004; 232 (1): 81—91.
12. Mohd Noor N., Mohd Shahrir M. S., Shahid M. S. et al. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease // *Int J Rheum Dis*. 2009; 12 (2): 136—144.
13. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А., Георгиаду С.Г. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний // *Медицинская визуализация*. 2002; 4: 40—48.
14. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method // *The Journal of Rheumatology*. 2000; 27 (1): 261—263.
15. Conway R., Low C., Coughlan R. J. et al. Methotrexate and interstitial lung disease in rheumatoid arthritis — a systematic literature review and meta-analysis (abstract) // *Arthritis & Rheumatology*. 2012; 64 (10): 918.
16. Imokawa S., Colby T. V., Leslie K. O. et al. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. 2000; 15 (2): 373—381.
17. Khasnis A. A., Calabrese L. H. Tumor necrosis factor inhibitors and lung disease: a paradox of efficacy and risk // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010; 40 (2): 147—163.
18. Koike T., Harigai M., Inokuma S. et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan // *The Journal of Rheumatology*. 2009; 36 (5): 898—906.
19. Antoniou K. M., Mamoulaki M., Malagari K. et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease // *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2007; 25 (1): 23—28.
20. Becerra G., Cambridge M. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and lung involvement // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 72 (3): 450.
21. Beyeler C., Jordi B., Gerber N. J. Pulmonary function in rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate: a longitudinal study // *British Journal of Rheumatology*. 1996; 35 (5): 446—452.
22. Vassallo R., Matteson E., Thomas C. F. Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor- α inhibition // *Chest*. 2002; 122 (3): 1093—1096.
23. Диссеминированные заболевания легких / Под ред. М. М. Ильковича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 470 с.
24. Тюрин И. Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2003. 371 с.
25. Mohd Noor N., Mohd Shahrir M. S., Shahid M. S. et al. Clinical and high resolution computed tomography characteristics of patients with rheumatoid arthritis lung disease // *International Journal of the Rheumatic Diseases*. 2009; 12 (2): 136—144.
26. Rajasekaran A. B., Shovlin D., Lord P. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with cryptogenic fibrosing alveolitis // *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40 (9): 1022—1025.
27. Arakawa H., Sasaka K., Lu W. M. et al. Comparison of axial high-resolution CT and thin-section multiplanar reformation (MPR) for diagnosis of diseases of the pulmonary parenchyma: preliminary study in 49 patients // *Journal of Thoracic Imaging*. 2004; 19 (1): 24—31.
28. Dawson J. K., Fewins H. E., Desmond J. et al. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002; 61 (6): 517—521.
29. Reff M. E., Carner K., Chambers K. S. et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human antibody to CD20 // *Blood*. 1994; 83: 435—445.
30. Boye J., Elter T., Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab // *Ann Oncol*. 2003; 14: 520—535.
31. Dass S., Atzeni F., Vital E. et al. Safety of rituximab in patients with rheumatoid arthritis and concomitant lung disease // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70 (3): 71.
32. Smolen J. S. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42 (2): 244—257.

Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии

Е. А. Лялюкова¹, кандидат медицинских наук
Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор
М. А. Ливзан, доктор медицинских наук, профессор
Ю. С. Цикунова
В. А. Гудилин
М. Ю. Рожкова

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. У пациентов с дисплазией соединительной ткани часто регистрируются признаки недостаточности питания. Методы лечебной физкультуры, этилметилгидроксипиридина сукцинат улучшают показатели периферической гемодинамики, применение дополнительного энтерального питания позволяет улучшить нутритивный статус и соматическое состояние пациентов.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, недостаточность питания, абдоминальный кровоток, лечебная физкультура, этилметилгидроксипиридина сукцинат, смеси для дополнительного энтерального питания.

Abstract. In patients with connective tissue dysplasia one can often register signs of nutritional insufficiency. Methods of remedial gymnastics, as well as ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate improve peripheral haemodynamic indices; use of additional enteral nutrition allows to enhance nutritive state of the patient.

Keywords: connective tissue dysplasia, nutritional insufficiency, abdominal bloodstream, remedial gymnastics, ethyl-methyl-hydroxypyridine succinate, mixtures for additional enteral nutrition.

Недостаточность питания — синдром, отягощающий течение любого заболевания, являющийся основой прогрессирующих функциональных нарушений органов и систем, тяжелой полиорганной патологии, неблагоприятного прогноза относительно жизни.

Имеются данные, что дефицит питания более опасен, чем избыточный вес [1].

Отсутствие универсальной модели патогенеза недостаточности питания при различных патологических состояниях, отсутствие четкого алгоритма ведения данной категории пациентов, ограниченная доказательная база по терапевтическим вмешательствам [2] обуславливают актуальность клинических исследований по указанной проблеме.

Традиционно для коррекции синдрома недостаточности питания используются различные питательные смеси и модули, которые в качестве основного лечебного питания или вместе с диетой способствуют повышению эффективности лечения, более быстрому купированию патологических синдромов, улучшению качества жизни пациентов [2].

С каждым годом в популяции увеличивается число лиц с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани (ДСТ), что обусловлено тенденцией к нако-

плению мутаций, ассоциированных с данной патологией в общем генофонде [3]. Отличительной особенностью соединительнотканых дисплазий является системность процесса и высокая частота признаков недостаточности питания [4–6]. Несмотря на распространенность и выраженность трофологическая недостаточность у пациентов с ДСТ остается малоизученным синдромом.

Цель исследования: оценить влияние абдоминальной гемодинамики на трофологический статус пациентов с дисплазией соединительной ткани, возможности коррекции гемодинамических и нутритивных нарушений.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное исследование включен 121 пациент с дисплазией соединительной ткани — 72 (60%) мужчины, 49 (40%) женщин в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст — 23,5 лет) и 43 — без признаков ДСТ (группа сравнения), сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование: наличие признаков дисплазии соединительной ткани (Гентские критерии 2010 г.) [7], наличие добровольного информированного согласия.

Критерии исключения: наличие воспалительных заболеваний органов пищеварения; указания в анамнезе на перенесенные хирургические вмешательства на органах брюшной полости; прием любых лекарственных препаратов, злоупотре-

¹ Контактная информация: Lyalykova@rambler.ru

Таблица 1

Антропометрические характеристики пациентов

Показатель	Пациенты с ДСТ (n = 121)	Пациенты без ДСТ (n = 43)	Статистическая значимость различий		
	P50 [25–75]	P50 [25–75]	U	Z	p
ИМТ	18,5 [17,1–20,0]	22,7 [21,0–25,0]	514,5	–7,5	0,0000
Рост, см	174,0 [168,0–182,0]	164,3 [161,0–173,5]	1295,0	4,1	0,0000
Масса тела, кг	56,0 [50,0–64,0]	63,5 [55,0–69,0]	1502,5	–3,1	0,0017
Площадь тела, м ²	1,7 [1,6–1,8]	1,7 [1,6–1,9]	2255,5	–0,7	0,4774

Таблица 2

Вегетативная регуляция у пациентов с дисплазией соединительной ткани на фоне лечебной физкультуры

Параметры	Исходные параметры	После ЛФК
ЧСС, уд.	71,00 [64,00–77,00]	67,00 [61,25–71,75]
HF, %	27,00 [20,00–39,00]*	36,50 [27,75–48,00]
LF, %	73,00 [61,00–80,00]*	63,50 [52,00–72,25]
LF/HF, %	2,72 [1,58–3,96]*	1,73 [1,08–2,63]
HF, мс ²	175,00 [158,00–444,00]	374,00 [184,50–765,50]
LF, мс ²	466,00 [232,00–719,00]	614,00 [305,50–1073,50]
VLF, мс ²	1716,00 [916,00–3360,00]	1199,00 [823,50–2024,00]
SDNN, мс	42,76 [28,06–52,06]	38,71 [30,81–47,75]
RMSSD, мс	26,92 [15,64–44,39]	30,49 [19,29–42,50]

Примечание. * различия статистически значимы ($p < 0,05$).

требление или подозрение на злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами.

Помимо стандартного клинического исследования в рамках диспансерного наблюдения исследование включало оценку трофологического статуса [8], холтер-ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма, ЭхоКГ, рентгеноскопию органов брюшной полости, ультрасонографию желудка и двенадцатиперстной кишки.

С целью оценки абдоминального кровотока выполнено ультразвуковое исследование с доплерографией на ультразвуковом сканере Sonoace-8000 (Medison, Южная Корея): воротной вены (ВВ), общей печеночной артерии (ОПА), верхней брыжеечной артерии (ВБА), селезеночной артерии (СА) натощак и через 30 минут после пищевой нагрузки, стандартизированной по белкам, жирам и углеводам: 14, 10, 45 г соответственно [9]. Оценивались: диаметр сосуда (см), объемные (Vvol, мл/мин) скорости кровотока по артериям и воротной вене натощак и после пищевой пробы; индекс резистентности сосудов (RI).

С целью коррекции гемодинамических нарушений пациентам назначались: лечебная физкультура (моторная плотность занятий — 50%, продолжительность занятий 30 минут за 1–2 часа до приема пищи (n = 20), этилметилгидроксипиридина сукцинат по схеме 100 мг 2% раствора внутривенно № 14, затем по 1 капсуле 3 раза в день 1,5 месяца (n = 20), с целью нормализации нутритивного статуса — смесь для дополнительного энтерального питания (Нутридринк) (n = 40).

Оценка качества жизни проводилась с использованием опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Statistica 6.0, возможностей программы Microsoft Excel. Для описания данных использовалась медиана (Me) с указанием межквартильного размаха. Для выявления различий между анализируемыми группами был применен метод попарного сравнения групп с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни U Test.

Результаты и их обсуждение

В группе пациентов с ДСТ признаки недостаточности питания регистрировались в 69,9% случаев, $p < 0,001$. Пациенты с ДСТ имели меньшую массу тела ($p = 0,0017$), индекс массы тела (ИМТ) ($p = 0,00001$), были выше ростом ($p = 0,00001$) и поэтому статистически не различались по площади поверхности тела ($p = 0,4774$) (табл. 1).

У 70,9% лиц с дисплазией соединительной ткани выявлены признаки недостаточности питания: в 48,5% — легкая, в 18,4% — средняя, в 3,0% — тяжелая степень (рис. 1).

Оценка абдоминальной гемодинамики у пациентов с ДСТ показала, что на фоне дисплазии соединительной ткани регистрировались более низкие объемные скорости кровотока по ВВ — 1853,0 [1688,0–2297,0] мл/мин (в группе сравнения — 2149,0 [1827,0–2400,0] мл/мин, $p < 0,05$), ВБА — 988,0 [837,0–1272,0] мл/мин (в группе сравнения — 1136,5 [992,0–1465,0] мл/мин, $p < 0,05$), сосудам чревного ствола: ОП — 480,5 [425,0–587,0] мл/мин (в группе сравнения — 591,5 [536,0–689,0] мл/мин, $p < 0,001$) и СА — 600,0 [452,0–709,0] мл/мин (в группе сравнения — 700,0 [591,0–795,0] мл/мин, $p < 0,01$). На этом фоне отмечено повышение показателей периферической резистентности сосудов: по СА RI — 0,69 против 0,64 — в группе сравнения, $p < 0,05$; по ОПА RI — 0,68 против 0,65 — в группе сравнения, $p < 0,05$; по ВБА RI — 0,89 против 0,87 — в группе сравнения, $p < 0,05$).

Прирост скоростных показателей по сосудам чревного ствола в постпрандиальном периоде был меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), и составил 24% от исходных показателей.

Корреляционный анализ показал, что объемные скорости кровотока натощак и после пищевой нагрузки зависели от диаметра сосудов (по ВВ $r = 0,71$, $p < 0,0001$; $r = 0,79$, $p < 0,0001$ соответственно, по ВБА $r = 0,69$, $p < 0,0001$; $r = 0,78$, $p < 0,0001$, по ОПА $r = 0,60$, $p < 0,0001$; $r = 0,64$, $p < 0,0001$, по СА $r = 0,74$, $p < 0,0001$; $r = 0,77$, $p < 0,0001$); в постпрандиальном периоде высоко коррелировали с минутным объемом кровообращения (по ВВ $r = 0,55$, $p < 0,05$, по ОПА $r = 0,60$, $p < 0,05$, по СА $r = 0,77$, $p < 0,05$); определялись степенью симпатических влияний (по ОПА $r = -0,48$, $p < 0,05$, по СА $r = -0,27$, $p < 0,05$; по ВБА $r = -0,36$, $p < 0,05$) и были связаны с анатомическими особенностями положения органов брюшной полости (по воротной вене с любым птозом $r = -0,210$; $p < 0,05$, по ОПА с гастроптозом $r = -0,38$; $p < 0,05$), по ВБА с колоноптозом $r = -0,86$; $p < 0,05$).

Исследование показало, что у пациентов с ДСТ на фоне лечебной физкультуры (продолжительность занятий 30 минут с моторной плотностью занятий 50% за 1–2 часа до приема пищи) отмечалось уменьшение симпатических влияний (табл. 2), сопровождающееся выраженным снижением индексов периферической резистентности сосудов в постпрандиальном периоде (табл. 3).

Терапия этилметилгидроксипиридина сукцинатом также сопровождалась существенным снижением индексов сосудистой резистентности (табл. 4).

Исследование показало, что ДСТ ассоциируются с нарушениями периферического (абдоминального) кровотока, которые можно рассматривать в качестве одного из возможных механизмов недостаточности питания у данной категории пациентов, что обосновывает необходимость применения препаратов для дополнительного энтерального питания.

В ряде клинических исследований, проведенных у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, было показано, что нутритивная поддержка патогенетически оправдана, приводит к улучшению соматического состояния, нормализации обмена веществ, повышает функциональную активность органов [10].

В качестве смесей для дополнительного энтерального питания в зависимости от состава и предназначения используются:

1. Элементные диеты (химусоподобные), состоящие из мономеров — аминокислот, жирных кислот, глюкозы и фруктозы, предназначены для внутрикишечного введения.
2. Полуэлементные смеси, состоящие из белковых гидролизатов — олигопептидов, ди- и моносахаридов, триглицеридов с длинными и средними углеводородными цепочками, микроэлементов, витаминов.
3. Высокомолекулярные сбалансированные смеси содержат все компоненты питания в соответствии с суточными потребностями пациентов. Углеводы представлены мальтодекстрином и дисахаридами, жиры — растительными маслами, источниками среднецепочечных триглицеридов, белки — цельными или низкомолекулярными казеинатами, молочным и яичным альбумином, соевыми изолятами.
4. Модули — питательные смеси, содержащие отдельный компонент питания (белковые, углеводные, жировые модули) и минимальное количество других нутриентов, используются в качестве добавок к основным смесям с целью удовлетворения индивидуальных потребностей.
5. Смеси направленного действия, рассчитанные на определенный вид патологии, предназначены для коррекции метаболических нарушений при почечной, печеночной, сердечной недостаточности, сахарном диабете и других патологических состояниях.

Смеси для дополнительного энтерального питания позволяют повысить калорийность суточного рациона, обеспечить пластические и энергетические потребности организма, не вызывая перегрузки сердечно-сосудистой и пищеварительной систем большим объемом питательной смеси, без перенапряжения ферментативных систем кишечника.

Рассматривая многообразие питательных смесей, для пациентов с абдоминальным гемодинамическим синдромом на фоне диспластичкозависимых изменений органов пищеварения оптимальным является применение гидролизированных моно- и олигомерных смесей.

В настоящее время накоплен большой клинический опыт по применению полисубстратных смесей компании «Нутриция» (Нутризон, Нутридринк), позволяющих подобрать необходимый вариант энтерального питания индивидуально.

В проведенных ранее исследованиях показано, что Нутридринк эффективен у пациентов с повышенными потребностями в белке, энергии, витаминах или с ограничением по введению жидкости, которые не могут полностью удовлетворять потребности организма обычным питанием, при недостаточности питания любого генеза: при злокачественных новообразованиях, проведении химиотерапии, лучевых энтеритах, холециститах, панкреатитах, обструкции желудочно-кишечного тракта, состояниях, связанных с потерей аппетита и/или отказом от приема пищи, неврологических заболеваниях, психических расстройствах, сердечно-легочной недостаточности, повышенных физических нагрузках, сложности питания в пожилом возрасте, у беременных [11].

В ходе исследования была поставлена задача: оценить эффективность применения у пациентов с признаками трофологической недостаточности дополнительного энтерального питания в виде сбалансированной питательной смеси Нутридринк, представляющей специализированный жидкий высокобелковый высококалорийный продукт для диетического (лечебно-профилактического) питания на основе нутриентов, обеспечивающих более легкое усвоение питательных веществ, и предназначенной для питания больных с нарушенной функцией

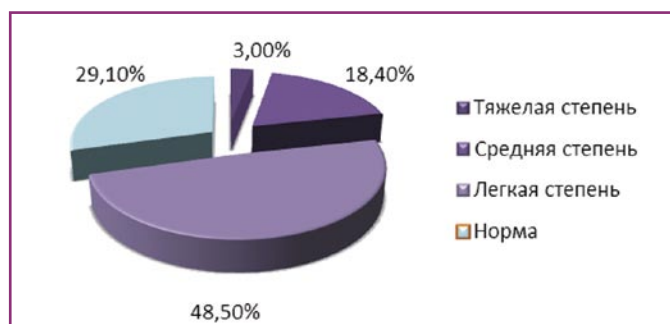


Рис. 1. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани

Таблица 3

Индекс резистентности сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани на фоне лечебной физкультуры

Показатель	Исходные параметры (n = 20)	После ЛФК (n = 20)
	P50 [25–75]	P50 [25–75]
ВБА RI 2	0,82 [0,81–0,84]*	0,79 [0,75–0,82]
ОПА RI 2	0,66 [0,65–0,66]*	0,65 [0,64–0,66]
СА RI 2	0,66 [0,65–0,66]*	0,65 [0,64–0,66]

Примечание. * различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4

Индекс резистентности сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани на фоне терапии этилметилгидроксипиридина сукцинатом

Показатель	Исходные параметры (n = 20)	После ЛФК (n = 20)
	P50 [25–75]	P50 [25–75]
ВБА RI 2	0,83 [0,81–0,85]*	0,78 [0,75–0,81]
ОПА RI 2	0,66 [0,65–0,66]*	0,65 [0,64–0,66]
СА RI 2	0,66 [0,65–0,66]	0,66 [0,65–0,66]

Примечание. * различия статистически значимы ($p < 0,05$).

желудочно-кишечного тракта. 100 мл готовой смеси содержит: белки (16% энергии) 6 г, углеводы (49% энергии) 18,4 г, из них сахара 4,7 г, лактоза < 0,025, жиры (35% энергии) 5,8 г растительные 5,8 г, из них насыщенные жирные кислоты 0,6, минеральные вещества: натрий 105 мг, калий 201 мг, хлориды 130 мг, кальций 108 мг, фосфор 108 мг, магний 34 мг, микроэлементы: железо 2,4 мг, цинк 1,8 мг, медь 270 мкг, марганец 0,5 мг, фтор 0,15 мг, молибден 15 мкг, селен 8,6 мкг, хром 10 мкг, йод 20 мкг, витамины: витамин А 123 мкг — RE, каротиноиды 0,3 мг, витамин D₃ 1,1 мкг, витамин Е (α-ТФ) 1,9 мг, витамин К 8,0 мкг, витамин В₁ 0,23 мг, рибофлавин (В₂) 0,24 мг, ниацин 2,7 мг, пантотеновая кислота 0,8 мг, витамин В₆ 0,26 мг, фолиевая кислота 40 мкг, витамин В₁₂ 0,32 мкг, биотин 6,0 мкг, витамин С 15 мг, холин 55 мг, энергетическая ценность: 630 кДж, 150 ккал, осмолярность 440 мОсм/л.

Наличие в составе питательной смеси Нутризон витаминов и микроэлементов представляет особую ценность в связи с доказанной значимостью данных компонентов в патогенезе дисплазии соединительной ткани [12].

В качестве возможной была рассмотрена гипотеза энергонутиритивного дисбаланса или, иными словами, дисбаланса между потребностями, уровнем поступления и усвоения нутриентов. Пациенту с площадью тела, равной 1,7 кв. м, и массе тела около 69 кг требуется в среднем 45 ккал/кг, суточная потребность при этом составляет 2700 ккал. Если принять за основу соотношение белки/жиры/углеводы

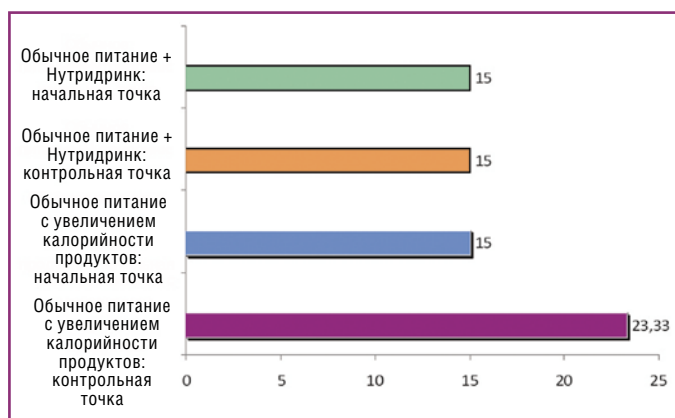


Рис. 2. Выраженность диспепсических расстройств в сравниваемых группах

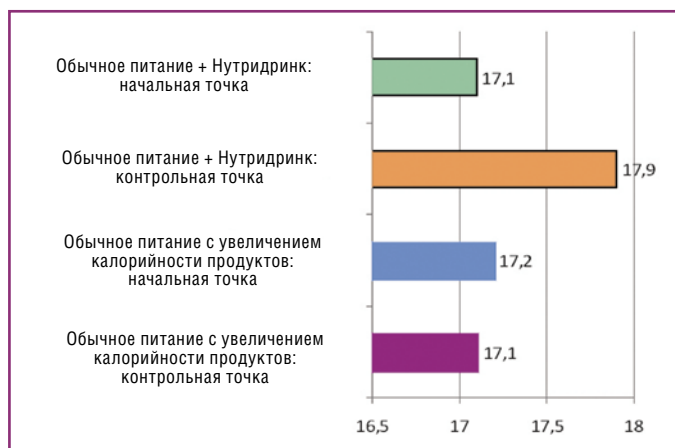


Рис. 3. Динамика индекса массы тела

за 4:1:1, то такой уровень калорий может быть достигнут при употреблении 480 г углеводов, 50 г жира и 118 г белка.

На первом этапе в течение 4 недель пациентам с ДСТ (n = 40) рекомендовалось увеличить количество потребляемых калорий (на 25% от исходного суточного рациона), после 8-недельного перерыва пациенты были переведены на дополнительное энтеральное питание с использованием сбалансированной питательной смеси Нутридринк (25% от исходного суточного рациона).

Контрольная точка (через 4 недели от начала терапии): оценка клинической симптоматики (заполнение опросника GSRS, оценкой трофологического статуса).

Контрольная точка — через 4 недели: на этапе увеличения калорийности продуктов и объема принимаемой пищи отмечено появление симптомов диспепсии (рис. 2), тогда как применение дополнительного энтерального питания сопровождалось хорошей переносимостью (15 баллов по опроснику GSRS).

Через 4 недели на фоне дополнительного энтерального питания зарегистрировано существенное увеличение ИМТ, тогда как положительной динамики с увеличением калорийности суточного рациона не отмечено (рис. 3).

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов с ДСТ регистрируется высокая частота признаков недостаточности питания, ассоциирующаяся в постпрандиальном периоде с особенностями абдоминальной гемодинамики в виде недостаточного прироста объемного кровотока, повышения периферической резистентности артерий.

Выявлена зависимость абдоминального кровотока у пациентов с ДСТ от диаметра сосудов, минутного объема кро-

вообращения, степени симпатических влияний на сосудистый тонус, спланхноптоза.

Оценка влияния медикаментозных и немедикаментозных методов лечения на абдоминальную гемодинамику показала, что методы лечебной физкультуры (продолжительность занятий 30 минут за 1–2 часа до приема пищи с моторной плотностью занятий 50%), применение антигипоксанта (этилметилгидроксипиридина сукцината) снижают периферическую резистентность сосудов и позволяют улучшить периферический кровоток.

Дополнительное энтеральное питание с использованием питательной смеси Нутридринк на фоне коррекции гемодинамических изменений улучшает нутритивный статус пациентов с ДСТ, обеспечивает более легкое усвоение питательных веществ и служит дополнительным источником микроэлементов и витаминов, участвующих в морфогенезе соединительной ткани.

Заключение. У пациентов с дисплазией соединительной ткани с высокой частотой (до 70%) регистрируются признаки недостаточности питания, ассоциированные с недостаточным приростом объемного абдоминального кровотока в постпрандиальном периоде. Изменения абдоминальной гемодинамики коррелируют выраженностью диспластикозависимых изменений центральной гемодинамики, вегетативных нарушений, спланхноптоза. Методы лечебной физкультуры, этилметилгидроксипиридина сукцинат позволяют улучшить показатели периферической гемодинамики. Применение смесей для дополнительного энтерального питания у пациентов с ДСТ сопровождается хорошей переносимостью и позволяет улучшить показатели трофологического статуса и соматического состояния пациентов с ДСТ. ■

Литература

- Orpana M., Berthelot J.-M., Kaplan M. S., Feeny D. H., McFarl B., Ross N. A. BMI and Mortality: Results From a National Longitudinal Study of Canadian Adults Heather // Obesity. doi:10.1038/oby. 2009. P. 191.
- Лященко Ю. Н. Энтеральное питание: история, современное состояние и перспективы развития. Часть 1. История энтерального питания // Клиническое питание. 2004. № 3. С. 20–25.
- Викторова И. А. Методологии курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: дис. ... д-ра мед. наук. Омская гос. мед. акад. Омск, 2004. 429 с.
- Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Конев В. П., Друк И. В., Морозов С. Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий Врач. 2008. № 2. С. 11–15.
- Громова О. А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани // Дисплазия соединит. ткани. 2008. № 1. С. 25–34.
- Лялюкова Е. А. Трофологический статус пациентов с соединительной ткани // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 6. С. 24–27.
- Loeys B. L., Dietz H. C., Braverman A. C. et al. The revised Ghent nosology for the Marfan Syndrome // J. Med Genet. 2010, 47: 476–485.
- Маев И. В., Петухов А. Б., Мартинчик А. Н. и др. Методика оценки пищевого статуса больных с белково-энергетической недостаточностью. Учебно-методическое пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. 38 с.
- Федотов И. Г., Митков В. В. Значение доплерографии сосудов чревного русла на фоне пищевой нагрузки в диагностике диффузных заболеваний печени // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 2. С. 12–14.
- Методические рекомендации предназначены для использования при организации системы лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях и внедрения в работу ЛПУ приказа МЗРФ № 330 от 5 августа 2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях РФ».
- Рекомендации Европейского общества клинического питания и метаболизма // Clinical Nutrition. 2009; 28: 359–479.
- Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 49 с.

Забота о близких...

«Помочь быстрее восстановить силы после лечения»

Для тех, кому нужны силы после перенесенной болезни, мы создали специализированное питание **Нутридринк**, богатое энергией, витаминами и белком. Ведь белки – это важная часть питания.

Доказано, что специализированное питание с высоким содержанием белка и энергии может помочь в восстановлении веса и сил организма после перенесенных заболеваний: инсульта, операций, в пожилом возрасте; состояний, связанных с потерей аппетита или потребностью в дополнительном количестве белка и энергии; поддерживать самостоятельность и ежедневную активность.²⁻⁴



Нутридринк – полноценная, сбалансированная по составу, легко усваиваемая смесь с высоким содержанием белка и энергии для диетического питания взрослых.

Если вы беспокоитесь, что ваш близкий ослаб после лечения, теряет силы из-за болезни, возраста или по другой причине, помогите ему восстановить их со специализированным питанием Нутридринк.

Мы заботимся о тех, кому нужны силы после лечения, и о тех, кто с ними рядом.

Нутридринк. Создан для заботы о близких

За дополнительной информацией обращайтесь на сайт www.нутридринк.рф или по телефону: +7 (495) 228-33-88.
Спрашивайте в аптеках города, а также воспользуйтесь интернет-сервисом по поиску продукции аптечного ассортимента.

NUTRICIA
Nutridrink

Реклама. Перед применением необходима консультация специалиста. Противопоказания: аллергия к белкам коровьего молока, индивидуальная непереносимость компонентов смеси. Возрастные ограничения: Нутридринк предназначен для взрослых. Нейтральный и ванильный вкус Нутридринк предназначены для детей старше 3 лет и взрослых. *Нутридринк.

2. Stratton RJ, Green CJ, Elia M. Wallingford: CABI Publishing; 2003. 3. McMurdo ME, Price RJ, Shields M, et al. J Am Geriatr Soc 2009;57(12):2239–2245. 4. Norman K, Kirchner H, Freudenreich M, et al. Clin Nutr 2008;27(1):48–56. Производитель: N.V.Nutricia, P.O.Box1 2700 MA Zoetermeer, Нидерланды. Импортёр: ООО «Нутриция Эдванс» (ОГРН 1115024009858), 143421, МО, Красногорский р-н, 26 км автодороги «Балтия», БЦ «Рига Лэнд», стр. Б, тел./факс: +7 (495) 228-33-88.

Современная антиагрегантная терапия: место тикагрелора в клинических рекомендациях

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Дрокина, кандидат медицинских наук

Н. И. Фисун, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

Резюме. Рассмотрена доказательная база применения новых антиагрегантов, в частности тикагрелора, при ведении пациентов с острым коронарным синдромом, после процедуры аортокоронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства. Представлен алгоритм выбора антиагрегатной терапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, антиагрегантная терапия, тикагрелор.

Abstract. The evidence base of application of new antiplatelet agents, such as ticagrelor in the management of patients with acute coronary syndrome after coronary artery bypass procedures and percutaneous coronary intervention is considered. The algorithm of selection antiplatelet therapy.

Keywords: cardiovascular diseases, antiplatelet therapy, ticagrelor.

Лидирующей причиной смертности населения во всем мире по-прежнему является сердечно-сосудистая патология, несмотря на высокий уровень развития кардиологии за последние десятилетия [1, 2]. В основе различных клинических проявлений сосудистой патологии лежит общий анатомический субстрат в виде дисфункции эндотелия артерий, хронического воспаления и повреждения покрышки атеросклеротической бляшки, замедления кровотока, формирования внутрисосудистого тромба [3]. В этой связи снижение риска развития тромботических осложнений является главной задачей, которую должен ставить перед собой врач, желающий увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Патогенез тромбообразования включает три основные точки для лекарственного воздействия: тромбоцитарное звено — действие антиагрегантов, свертывающая система — зона действия антикоагулянтов, фибрин — действие фибринолитиков. Тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки, запуская коагуляционный каскад, являются источником активного синтеза гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы образования тромба и воспаления. По данным метаанализа 287 рандомизи-

рованных исследований по вторичной профилактике и 6 исследований по первичной профилактике назначение антиагрегантной терапии позволяет снизить риск развития нефатального инфаркта миокарда и нефатального инфаркта мозга на 23% [4]. Данный метаанализ подтверждает, что ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза должна отводиться антиагрегантам.

Антиагреганты — лекарственные препараты, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов. На сегодняшний день известно более 20 различных лекарственных препаратов, которые способны угнетать функции тромбоцитов путем различных механизмов действия. Однако в ходе многолетней практики и клинических исследований эффективность была подтверждена только для ингибиторов циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота), блокаторов рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) — P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел*, тикагрелор), ингибиторов фосфодиэстеразы (дипиридамола) и антагонистов гликопротеинов IIb—IIIa для внутривенного применения (абциксимаб, тирофибан*, эптифибатид). Активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A₂ и АДФ, поэтому наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота (АСК) и инги-

биторы АДФ (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор).

История создания класса началась с обнаружения антиромбоцитарных свойств АСК. В 1987 г. было опубликовано первое рандомизированное Канадское исследование с участием 585 больных с инсультом, получавших АСК в течение 26 месяцев. В исследовании была доказана эффективность АСК в отношении повторного инсульта [5]. Это послужило поводом к тому, что в 1980 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило АСК для лечения больных после инсульта. В последующем была доказана эффективность АСК в снижении риска смерти и повторного инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST [4]. Так началась эпоха антиагрегантной терапии и первого ее достойного представителя — ацетилсалициловой кислоты.

Ацетилсалициловая кислота блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), предотвращая образование тромбоксана A₂. Тромбоциты — безъядерные клетки, поэтому они лишены способности синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ-1, невозможность ее ресинтеза из-за отсутствия ядра, а также ежедневное обновление пула тромбоцитов лишь на 10% приводят к тому, что блокада синтеза тромбоксана во время терапии АСК сохраняется на протяжении периода жизни тромбоцитов, до 10 дней. Полное подавление продукции

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

Таблица 1

Сравнительная характеристика блокаторов рецепторов АДФ — P2Y12

	Клопидогрел	Прасугрел	Тикагрелор
Класс	Тиенопиридин	Тиенопиридин	Триазолопиридин
Обратимость	Необратимое	Необратимое	Обратимое
Активация	Зависит от метаболизма, пролекарство	Зависит от метаболизма, пролекарство	Лекарство
Появление эффекта	2–4 часа	30 мин	30 мин
Продолжительность действия	3–10 дней	5–10 дней	3–4 дня
Полиморфизм CYP2C19 и ABCB1	Влияет	Не влияет	Не влияет
Отмена перед операцией	7 дней	5 дней	7 дней

тромбоксана достигается при постоянном длительном приеме АСК в дозах ≥ 75 мг/сут. У большинства больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) предпочтительнее назначение АСК в низких дозах за счет благоприятного соотношения пользы и риска. АСК для данной категории пациентов остается основой медикаментозной профилактики артериального тромбоза [6]. Повреждающее действие АСК на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) возрастает по мере увеличения дозы. Препарат рекомендуется всем больным с установленным диагнозом ИБС без каких-либо ограничений длительности применения. Оптимальное соотношение пользы и риска достигается при применении АСК в диапазоне доз от 75 до 150 мг/сут, при использовании в составе двойной антитромбоцитарной терапии доза составляет 75–100 мг.

Однако в последние годы активно обсуждается проблема резистентности к терапии АСК, под которой понимают неспособность препарата у некоторых больных в должной мере подавлять функцию тромбоцитов, снижать синтез тромбоксана А2 и/или удлинять время кровотечения. Распространенность резистентности к терапии АСК, по данным различных исследований, составляет от 10% до 45% [7]. Среди возможных причин этого феномена выделяют следующие:

- фармакодинамические взаимодействия АСК с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- наличие нетромбоцитарных источников синтеза тромбоксана А2;
- экспрессию ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах;
- гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки ЖКТ;
- повышенный синтез тромбоксана А2;
- гиперлипидемию;
- генетические особенности.

В ряде независимых исследований было установлено, что у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ESSENCE, PRISM PLUS) ближайший прогноз зависит от предше-

ствующего приема АСК до развития обострения ИБС. Так, в исследовании PRISM PLUS при применении АСК при ОКС частота развития инфаркта миокарда, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти к 7-му дню наблюдения составила 12,1% среди больных, не принимавших ранее АСК, и 23,5% — среди лиц, принимавших АСК до развития обострения. Этот факт получил название «аспириновый парадокс», что послужило поводом D. L. Bhatt и E. J. Topol (2004 г.) отнести АСК к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам» [8, 9]. Все это способствовало разработке и изучению новых антитромбоцитарных препаратов-ингибиторов АДФ P2Y12-рецепторов и определению подходов к двойной антитромбоцитарной терапии.

Группу блокаторов рецепторов АДФ — P2Y12 представляют препараты тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор. Данные препараты ингибируют агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом, вызывая изменения в рецепторе АДФ тромбоцитов, который получил название P2Y12 [9]. Существуют значительные отличия между перечисленными выше препаратами, так, к необратимым ингибиторам P2Y12-рецепторов относятся тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), а к обратимым — триазолопиридины (тикагрелор). Сравнительная характеристика препаратов представлена в табл. 1.

Клопидогрел — наиболее известный и активно применяемый в отечественной медицине на сегодняшний день антиагрегант после АСК [10]. Результаты крупных клинических исследований доказали эффективность по снижению частоты осложнений у широкого круга пациентов с ИБС при добавлении клопидогрела к АСК [11, 12], что послужило основанием для разработки показаний к двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС без подъема ST, а также после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для профилактики тромбоза [13].

Клопидогрел, как видно из таблицы, относится к пролекарствам, препарат имеет сложный метаболизм. Абсорбция клопидогрела в кишечнике контролируется особым белком (Р-гликопротеином), кодируемым геном ABCB1, в этой связи только около 15% из абсорбируемого клопидогрела в печени превращается в активный метаболит. Процесс является двухступенчатым (окисление и гидролиз), зависящим от нескольких изоферментов системы цитохрома P450, наиболее важными из которых являются CYP2C19 и CYP3A4 [14]. Несмотря на широкую доказательную базу эффективности данного препарата, клопидогрел обладает рядом недостатков, к которым можно отнести отсроченное антиагрегантное действие, так как это пролекарство и требуется время для активации, максимальное подавление рецепторов АДФ наступает только на 4–5 день регулярного приема. Кроме того, отмечается вариабельность анти-тромботического эффекта клопидогрела у различных пациентов, что может быть обусловлено рядом фармакокинетических факторов, в т. ч. недостаточной ударной и поддерживающей дозой препарата, нарушением его всасывания и образования активного метаболита, лекарственным взаимодействием, в частности с ингибиторами протонной помпы, которые часто назначаются для профилактики кровотечений из верхних отделов ЖКТ [15, 16].

В связи с имеющимися недостатками клопидогрела и невозможностью решить данную проблему, мировому сообществу стала очевидной необходимость создания нового препарата группы блокаторов рецепторов АДФ — P2Y12.

Новым антиагрегантным препаратом является тикагрелор — обратимый антагонист P2Y12-рецепторов прямого действия. Препарат представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. Степень ингибирования P2Y12-рецепторов определяется, прежде всего, содержанием тикагрелора в плазме и, в меньшей степени, его активного метаболита. Период полувыведения составляет около 12 ч, в связи с чем препарат назначается дважды в сутки. Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее по сравнению с клопидогрелом. Наличие более привлекательных фармакологиче-

ских свойств, а также существующие проблемы, связанные с приемом клопидогрела, послужили основными причинами организации крупномасштабного исследования PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в котором сравнивались эффективность и безопасность применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОКС [17]. По данным исследования, обнародованного 30 августа 2009 на Конгрессе Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), новый антитромботический препарат тикагрелор эффективнее клопидогрела при лечении пациентов с острым коронарным синдромом и при этом не повышает риск кровотечений.

Исследователи под руководством Lars Wallentin рандомизировали 18624 пациента с ОКС, в период с 2006 по 2008 год госпитализированных в 862 лечебные учреждения, включенных в исследование PLATO. Больных разделили на 2 группы: в первой больные получали тикагрелор (180 мг нагрузочная доза и 90 мг дважды в день), в другой — клопидогрел (300 или 600 мг нагрузочная доза и 75 мг ежедневно). Все пациенты также принимали АСК в дозе 75–100 мг. Группы были тщательно сбалансированы с учетом исходных клинических показателей, сопутствующих заболеваний и тактики лечения. У 37,5% пациентов был острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, у 42,9% — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, у 16,6% — нестабильная стенокардия. Продолжительность приема лекарств составляла от 6 до 12 месяцев, в среднем — 277 дней. Результаты показали, что на фоне терапии тикагрелором по сравнению с клопидогрелом наблюдалось значительное уменьшение общего количества первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт): 9,8% против 11,7%, снижение риска составило 16%, $p < 0,001$. У получавших тикагрелор, по сравнению с лечившимися клопидогрелом, отмечалось достоверное снижение частоты развития инфаркта миокарда: с 6,9% до 5,8%, сердечно-сосудистой смерти — с 5,1% до 4%. В то же время общее число перенесенных инсультов было одинаковым в обеих подгруппах: 1,5% и 1,3%. Частота комбинированной вторичной конечной точки (смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, рецидивирующая ишемия миокарда, транзиторная ишемическая атака или другие варианты артериального тромбоза), а также смерти от всех причин были достоверно ниже в группе тикагрелора по сравнению с клопидогре-

лом: 14,6% против 16,7% и 4,5% против 5,9% соответственно. Не было выявлено значимых различий между группами в частоте больших, а также фатальных и угрожающих жизни кровотечений. Интересно отметить, что риск больших кровотечений, включая фатальные внутричерепные, не связанных с процедурой АКШ, был несколько выше в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (4,5% против 3,8%, $p = 0,03$). В то же время количество связанных с АКШ кровотечений было меньше среди лиц, получавших тикагрелор (7,4% против 7,9%) [18].

Отдельно были проанализированы результаты 13408 (72%) больных с запланированной на этапе рандомизации инвазивной стратегией лечения [18]. У 49,1% пациентов был диагностирован острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST на электрокардиографии (ЭКГ) и у 50,9% — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST на ЭКГ. Во время первой госпитализации ЧКВ было проведено у 10298 (72%) больных, а АКШ — у 782 (5,8%). Среднее время до проведения ЧКВ составило 2,4 (0,8–20,1) ч после рандомизации у больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ и 0,5 (0,2–1) ч при ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Среднее время до проведения АКШ составило 6 (3–10) дней. Общее количество инфарктов миокарда, инсультов и случаев сердечно-сосудистой смерти на фоне терапии тикагрелором уменьшилось до 9% (клопидогрелом — на 10,7%), т.е. снижение риска составило 16%, $p < 0,0025$.

Важно подчеркнуть, что преимущества тикагрелора в отношении первичной конечной точки отмечались в различных подгруппах и не зависели от нагрузочной дозы клопидогрела. Большие кровотечения одинаково часто встречались как у принимавших тикагрелор, так и у лечившихся клопидогрелом (11,6% против 11,5%). Число случаев тромбоза стента было достоверно ниже в группе тикагрелора, причем как при использовании стентов с лекарственным покрытием, так и без него. Частота случаев определенных тромбозов стента у больных, получавших тикагрелор, была достоверно ниже как через 30 дней, так и через 360 дней наблюдения в сравнении с лечившимися клопидогрелом, включая и тех пациентов, кто принимал нагрузочную дозу препарата 600 мг и более.

При анализе фрагмента исследования, включившего 1261 пациента, подвергнутого процедуре АКШ, в течение 7 дней от последнего приема исследуемого препарата не было выявлено достоверной

разницы в снижении количества первичных конечных точек (10,6% в группе тикагрелора и 13,1% — клопидогрела). При этом среди принимавших тикагрелор наблюдалось достоверное уменьшение общей смертности на 51%, а сердечно-сосудистой — на 48%, как в ранние, так и в поздние сроки после операции [19].

Таким образом, PLATO явилось первым крупномасштабным исследованием, в котором была продемонстрирована клиническая эффективность тикагрелора в отношении снижения частоты развития основных сосудистых событий у больных с ОКС, без существенного повышения риска кровотечений. Более значимое снижение риска развития тромботических эпизодов на фоне терапии тикагрелором, по всей видимости, обусловлено более быстрым и интенсивным ингибированием P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. При назначении нагрузочной дозы клопидогрела в 600 мг требуется 2–4 ч для достижения 50% ингибирования агрегации тромбоцитов, и тот же эффект достигается через 30 мин при приеме 180 мг тикагрелора. Кроме того, существует достаточно большая группа больных с наличием дефективных вариантов аллелей системы цитохрома P450, что ассоциируется с замедлением образования активного метаболита клопидогрела, недостаточным подавлением функции тромбоцитов при его приеме, а также с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений после острого коронарного синдрома и при ЧКВ. К преимуществам тикагрелора также относится обратимый характер ингибирования P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, что означает более быстрое прекращение антиагрегантного эффекта после отмены препарата. Это обстоятельство представляется важным при инвазивных вмешательствах, а также перед предстоящей процедурой АКШ. Хотя частота больших кровотечений на фоне приема тикагрелора была не ниже, чем при назначении клопидогрела, следует учесть, что более интенсивное ингибирование функции тромбоцитов не сопровождалось увеличением частоты больших кровотечений. Это выгодно отличает тикагрелор от прасутрела, чей более выраженный антиагрегантный эффект сопровождается увеличением риска больших кровотечений.

Европейское общество кардиологов рекомендовало прием тикагрелора (в нагрузочной дозе 180 мг и 90 мг 2 раза/сут — в поддерживающей) всем больным с ОКС, вне зависимости от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной) как терапию перво-

Таблица 2

Алгоритм выбора антиагрегантов

	АСК	Клопидогрел	Тикагрелор	Комбинированная терапия
Стабильная стенокардия	+			
Безболевая ИБС	+			
ОКС без подъема ST		+		АСК + тикагрелор 12 месяцев
Профилактика тромбоза и реокклюзии после АКШ		+		АСК + тикагрелор 12 месяцев
Профилактика тромбоза и реокклюзии после ЧКВ		+		АСК + тикагрелор 12 месяцев
ИБС с высоким риском (ИМ и/или инсульта в анамнезе, атеросклероз сосудов нижних конечностей, сахарный диабет)	+	+		
Непереносимость или неэффективность (резистентность) АСК		+		

Примечание. * при непереносимости тикагрелора.

го ряда. Если пациенты в самом начале заболевания получали клопидогрел, его следует заменить на тикагрелор. Прием клопидогрела у больных с ОКС с инвазивной или консервативной стратегиями возможен только в случаях отсутствия или непереносимости тикагрелора или прасутрела. Продолжительность терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у больных, перенесших острый коронарный синдром, составляет 12 мес. У пациентов, находящихся на терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, в случаях планового оперативного вмешательства (включая АКШ) тикагрелор и клопидогрел отменяются за 5 сут, а прасутрел — за 7 сут. Двойная антитромбоцитарная терапия проводится обязательно на фоне приема АСК в дозе 75–100 мг/сут [13]. Применение двойной антитромбоцитарной терапии при стабильной ИБС могло бы обеспечить более эффективное предупреждение коронарного тромбоза. Однако в исследовании CHARISMA, включавшем стабильных пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов или множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, добавление клопидогрела к АСК дополнительной пользы не принесло [20]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2013 г. указывается, что двойная антитромбоцитарная терапия имеет преимущества лишь у отдельных категорий пациентов с высоким риском развития ишемических событий. Рутинное назначение этой терапии больным стабильной ИБС не рекомендовано [21].

Таким образом, именно атеротромбоз является причиной высокой смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во всем мире. Одним из ключевых моментов терапии является

грамотное назначение антиагрегантных препаратов. Основными эффективными пероральными препаратами для назначения в клинической практике являются АСК, клопидогрел, тикагрелор, прасутрел. В табл. 2 представлен алгоритм выбора антиагрегантов. Современная кардиология активно развивается, и можно надеяться, что новые грани известных препаратов и разработка новых помогут врачам в ежедневной борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. ■

Литература

1. Singh V. V., Toskes P. P. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment // Curr Treat Options Gastroenterol. 2004. Vol. 7 (1). P. 19–28.
2. McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. 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. Vol. 33 (14). P. 1787–1847.
3. Uster V., Fallon J. T., Badimon J. J. et al. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention // Thrombosis and Hemostasis. 1997. Vol. 78 (1). P. 247–255.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction? And stroke in high-risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. P. 71–86.
5. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. The Canadian Cooperative Study Group // N. Engl. J. Med. 1978. Vol. 299 (2). P. 53–59.
6. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2012. Vol. 126. P. 354–471.
7. Ушкалова Е. А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клини-

ческое значение // Фарматека. 2006. № 13 (128). С. 35–41.

8. Айнетдинова Д. Х., Удовиченко А. Е., Сулимов В. А. Роль антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007. № 2. С. 36–41.
9. Шалаев С. В. Антитромбоцитарные средства в лечении острых коронарных синдромов // Фарматека. 2003. № 312. С. 94–97.
10. Kei A. A., Florentin M. et al. Antiplatelet Drugs: What comes next? // Clin. Applied Thrombosis // Hemostasis. 2011. Vol. 17 (1). P. 9–26.
11. Patrono C., Baigent C., Hirsh J. On behalf of American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition) // Chest. 2008. Vol. 133 (6). P. 1995–2335.
12. Steg G., James S. K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2012. Vol. 33. P. 2569–2619.
13. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. P. 2999–3054.
14. Cattaneo M. ADP receptors antagonists. In Michelson AD, ed Platelets. San Diego, Calif: Academic Press. 2006. P. 1127–1144.
15. Snoop J. D., Hovens M. M. Clopidogrel nonresponsiveness in patients under-going percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis // Am. Heart J. 2007. Vol. 154. P. 221–231.
16. Norgard N. B., Mathews K. D., Wall G. C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors // Ann. Pharmacother. 2009. Vol. 43. P. 1266–1274.
17. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 1045–1057.
18. Cannon C. P., Harrington R. A., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study // Lancet. 2010. Vol. 375 (9711). P. 283–293.
19. Held C., Asenblad N., Bassand J. P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery, results from the PLATO // J. Amer. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. P. 672–684.
20. Bhatt D. L., Flather M. D., Hacke W. et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. P. 1982–1988.
21. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2013. Vol. 38. P. 2949–3003.

Новые возможности адъювантной антихеликобактерной терапии

Е. Ю. Плотникова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

В. Н. Золотухина**, кандидат медицинских наук

О. А. Краснов*, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ, Кемерово

** МБУЗ ГKB № 2, Кемерово

Резюме. Терапевтические варианты лечения инфекции, вызванной бактерией *H. pylori*, включают в себя различные сочетания ингибиторов протонной помпы совместно с двумя или тремя антибиотиками. Введение безопасных пробиотиков в качестве адъюванта антихеликобактерной терапии представляется весьма перспективным.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, пробиотики, антихеликобактерная терапия, пробиотики.

Abstract. Therapeutic variants of treating the infection caused by *H. pylori* bacteria, comprise various combinations of proton pump inhibitors, along with two or three antibiotics. Injection of safe probiotics as an adjuvant of anti-helicobacter therapy seems rather prospective.

Keywords: *Helicobacter pylori*, prebiotics, anti-helicobacter therapy, probiotics.

Несмотря на то, что *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) был обнаружен более 30 лет назад и что за определение взаимосвязи данного возбудителя с рядом заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) австралийцам Маршаллу и Уоррену была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине, инфекция, вызванная *H. pylori* (Нр-инфекция), по-прежнему остается сложной проблемой для многих исследователей и врачей, особенно когда речь идет о ее лечении. Нр-инфекция имеет глобальное значение. Профессор D. Graham называет ее наиболее частой инфекцией человека [1]. Примерно 60% населения земного шара инфицировано *H. pylori* [2]. В настоящее время имеются однозначные научные доказательства связи Нр-инфекции с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественными опухолями желудка — аденокарциномой и экстранодальной В-клеточной лимфомой. Развитие и рецидивирование язвы желудка и двенадцатиперстной кишки в 99,9% случаев и хроническо-

го гастрита в 75–85% случаев связаны с Нр-инфекцией [3–5]. Эрадикация *H. pylori* предотвращает осложнения и рецидивы язвенной болезни и является экономически эффективным методом выбора по сравнению с длительной кислотоподавляющей терапией.

Современные стандартные методы эрадикации *H. pylori* основаны на использовании ингибитора протонной помпы (ИПП) плюс два или более антибиотиков в течение одной-двух недель [6], схемы лечения подбираются индивидуально и зависят от многих факторов [7–9]. Эффективность лечения в последние годы снизилась до 80% [10, 11], в основном за счет увеличения резистентности к антибиотикам, а также нежелательных лекарственных реакций (НЛР), таких как тошнота, рвота, диарея, запор, лихорадка, головная боль [12]. Эти проблемы могут привести к ухудшению качества жизни пациентов и самостоятельному прекращению лечения.

Альтернативным подходом к преодолению существующих проблем с антибактериальной терапией может быть вакцинация. Было опубликовано большое количество доклинических исследований по эффективности «вакцин-кандидатов» против *H. pylori*,

которые имели ограниченное количество клинических испытаний [13]. К сожалению, в ходе испытаний необходимой эффективности этих вакцин не удалось выявить. Поэтому в настоящее время не существует лицензированных антихеликобактерных вакцин.

В настоящее время усиливается интерес к альтернативной терапии (например, нацеленной на уреазу как на известный фактор вирулентности) или адъювантной антихеликобактерной терапии [14], направленной на уменьшение эффектов, связанных с употреблением антибиотиков. Для этих целей в качестве «возможных» инструментов были предложены пробиотики [15]. На сегодняшний день проведено значительное количество исследований по их возможной роли в лечении и профилактике Нр-инфекции [16].

Пробиотики включают в себя ряд микроорганизмов и их метаболитов, в основном различных видов *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*, которые при приеме внутрь в определенных количествах оказывают определенную пользу для здоровья человека [17, 18]. Благоприятное влияние пробиотиков на желудочно-кишечные заболевания, в том числе на профилактику и лечение антибиотик-ассоциированной

¹ Контактная информация:
eka-pl@rambler.ru

диареи (ААД), многократно описаны в различных работах [19, 21–24].

Многочисленные исследования *in vitro* продемонстрировали бактерицидные или бактериостатические эффекты пробиотиков в отношении *H. pylori*, которые позже были изучены в доклинических и клинических исследованиях [25]. Эти исследования показали некоторую эффективность антихеликобактерной активности пробиотиков в монотерапии и увеличение эффективности и/или уменьшение НЛР при их включении в стандартную эрадикационную терапию [26, 27].

Возможные механизмы эффективности пробиотиков по уменьшению НЛР и/или улучшению эффективности антихеликобактерной терапии

ААД является наиболее распространенным НЛР эрадикационной терапии *H. pylori*. Антибиотики, изменяя микрофлору кишечника, вызывают диарею, что приводит к распространению устойчивых штаммов бактерий и к усилению бродильных процессов патогенными и условно-патогенными бактериями [22]. Некоторые авторы уже продемонстрировали значительное снижение возникновения ААД, а также острой диареи с помощью пробиотических средств [21, 24]. Пробиотики могут стимулировать усиление иммунных механизмов слизистой оболочки кишечника, например, активировать локальные макрофаги и модулировать профили цитокинов. Введение пробиотиков при Нр-инфекции у детей восстанавливает нормальное соотношение *Bifidobacterium* spp./*E. coli*, увеличивает сывороточный IgA, а также уменьшает сывороточный интерлейкин-6 (ИЛ-6) [28]. Пробиотический эффект может осуществляться не только через иммунные механизмы, но и через антагонизм и конкуренцию с потенциальными патогенами. В частности, пробиотики способны синтезировать антиоксиданты и противомикробные вещества, изменять значения pH, стимулировать выработку муцина, повышать барьерные функции кишечника, уменьшать выработку токсинов патогенной микрофлорой, влиять на колонизацию, конкурируя с патогенными микроорганизмами за питательные вещества и привязке к клетке-хозяину на поверхности кишечного эпителия [24, 29]. Наконец, микрофлора,

через дугу «кишка — мозг», предположительно вовлечена в патофизиологию формирования депрессивных и тревожных расстройств, а также играет возможную роль в модуляции абдоминальных болей [23, 30]. Все эти эффекты пробиотиков были предложены для повышения эффективности эрадикационной антихеликобактерной терапии [31, 32].

Вырабатываемая *H. pylori* уреаз катализирует превращение мочевины до диоксида углерода и аммиака, а аммиак, в свою очередь, образует гидроксид аммония, который нейтрализует локальную кислотность в пользу выживания *H. pylori*. Ряд исследований сообщили о возможности *Lactobacillus casei* ингибировать вырабатываемую *H. pylori* уреазу [33], этот эффект может быть связан с повышением активности молочной и других органических кислот, производимых этими бактериями [29, 34].

J. В. Ewaschuk и соавт. определили, что *B. infantis* формируют более плотные соединения с эпителием, что имеет особое значение в лечении воспалительных заболеваний кишечника, таких как болезнь Крона или язвенный колит. Кроме того, он может участвовать в эпителиальной защите слизистой оболочки желудка и уменьшать повреждение *H. pylori* слизистой оболочки и последующее воспаление. Кроме того, *B. infantis* в сочетании с антибиотиками в терапии *H. pylori*-инфекции более эффективен [35].

A. I. Dajani и соавт. выявили альтернативу стандартной тройной терапии для эрадикации *H. pylori*, эффективность которой значительно снизилась в последние годы до 68,9%, в сравнении с результатами десятилетней давности — 95%. Пробиотик, содержащий *B. infantis*, при добавлении в качестве адъюванта к тройной терапии в течение 2 недель одновременно или последовательно приводил к успешной эрадикации в 83–90,8% случаев ($p < 0,001$) [36].

Объединенные данные, полученные от исследований с участием более чем 1900 взрослых и детей, показали, что частота эрадикации составила 82,5% (95% ДИ: 80,1–84,7%) у пациентов с добавлением пробиотика, по сравнению с 73,7% (95% ДИ: 71–76,4%) у пациентов, получавших плацебо (ОР: 1,11; 95% ДИ: 1,07–1,17). Эти данные не представляют убедительных доказательств в поддержку использования пробиоти-

ков в качестве адъюванта с целью повышения частоты эрадикации *H. pylori*. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить их роль в данном вопросе [37].

Lactobacilli являются синантропными микроорганизмами в человеческом пищеварительном тракте, их концентрации в нормальном желудке человека варьирует от 0 до 10^3 колониеобразующих единиц/г (КОЕ) [38]. Подвергаясь воздействию кислоты, они сохраняются в желудке дольше, чем другие бактерии. О возможной роли местной микрофлоры в защите желудочного эпителия от хеликобактерных поражений можно судить по исследованию Elliott и соавт. [39], которые обнаружили, что уровень общего количества аэробов в желудке у здоровых крыс находится в диапазоне от 10^3 до 10^4 КОЕ/г. Они представлены автохтонной желудочной флорой *Lactobacilli*, а грамотрицательные микроорганизмы составляют лишь 5%. Тем не менее, на следующий день после индукции у этих крыс язв желудка, общее количество аэробов достигло 10^9 – 10^{10} КОЕ/г и оставалось высоким в течение 1 недели. При этом грамотрицательные бактерии стали доминирующими в общем количестве аэробов, а *Lactobacilli* исчезли совсем. Колонизация грамотрицательных бактерий происходила преимущественно на месте язвы. Эти результаты показывают, что гастродуоденальная микрофлора, хоть и в малом количестве, может представлять собой первую линию обороны против патогенных бактерий. Таким образом, потребление экзогенных молочнокислых бактерий, в частности, с пробиотическими свойствами, может усилить эти защитные функции в желудке, поддерживая местный микробиологический гомеостаз, препятствуя колонизации *H. pylori* и/или уменьшая воспалительные процессы [40, 41].

Некоторые штаммы *Lactobacillus* (*L. gasseri* и *L. plantarum*), по данным X. Chen и соавт., способны конкурентно подавлять рост *H. pylori* на эпителиальных клетках желудка [42]. Аналогичные результаты были описаны для некоторых штаммов *Lactobacillus* (в том числе *L. acidophilus*, *L. johnsonii* и *L. salivarius*, подвид *salicinii*), которые уменьшали адгезию *H. pylori* в желудке человека. Этот эффект был более значительным при использовании культуральной жидкости лактобактерий, а не самих бактериальных клеток *L. salivarius*

для ингибирования увеличения ИЛ-8, вызванного адгезией *H. pylori* к клеткам аденокарциномы желудка (AGS). Применение *L. johnsonii* или *L. salivarius* у крыс, инфицированных *H. pylori*, показало снижение бактериальной нагрузки, местного синтеза ИЛ-8 и проявлений воспаления желудка [43]. Кроме того, культуральный супернатант *L. johnsonii* Lal уменьшает подвижность и колонизацию *H. pylori* в желудке человека [44]. У животных моделей длительное применение йогурта с добавлением пробиотиков (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. lactis*, *S. thermophilus*) приводит к снижению колонизации *H. pylori*, снижает уровень ФНО- α , уменьшает воспаление желудка и уровень кишечной метаплазии, по сравнению с инфицированными сородичами, не получающими пробиотики [45].

Уменьшение воспаления слизистой желудка у инфицированных *H. pylori* больных после применения пробиотиков было продемонстрировано Pantoflikova и соавт., как непосредственно на желудочных биоптатах, так и косвенно по снижению сывороточного гастрин-17 (*L. johnsonii* LJ1, *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* JS, *Bifidobacterium lactis* BB12) [46, 47].

Дальнейшие исследования показали, что *L. acidophilus* может ингибировать активацию белка Smad7, что приводит к уменьшению воспалительных явлений [48].

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, проведенном в Италии, при симптоматическом лечении детей с инфекцией *H. pylori* применяли штамм *L. reuteri* ATCC55730 или плацебо в течение 20 дней. Для оценки тяжести и частоты симптомов была использована шкала оценки тяжести симптомов со стороны ЖКТ (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS), которая включает опросник по следующим симптомам: боль в животе, кислая отрыжка, изжога, ощущение подсаживания в эпигастрии, тошнота, рвота, вздутие живота, повышенное газообразование, нарушения дефекации, отсутствие аппетита, неприятный запах изо рта, нарушение вкуса и крапивница. Интенсивность проявления симптоматики регистрировалась по четырем уровням: слабые (не мешают повседневной деятельности), умеренные (немного мешают повседневной деятельности), тяжелые (мешают повсед-

невной деятельности), очень тяжелые (непрерывные, приводящие к прерыванию лечения). Данные получали до (за 1 неделю до вмешательства), в течение (5-й и 10-й день) и после завершения терапии (15-й и 20-й день). Статистически значимых различий между исследуемой и контрольной группами в эрадикации *H. pylori* не было обнаружено. Тем не менее, у всех детей, получающих пробиотики, по сравнению с теми, кто получал плацебо, было значительное снижение баллов по шкале GSRS за время эрадикационной терапии, которые уменьшались к концу периода наблюдения. Дети, получавшие *L. reuteri*, отмечали меньше НЛР эрадикационного лечения, чем те, кто получал плацебо [49].

Целью проведенного китайскими учеными метаанализа было оценить влияние добавления лактобактерий в стандартные режимы эрадикации *H. pylori* на частоту достижения эрадикации *H. pylori* и частоту возникновения НЛР на фоне антихеликобактериального лечения. В метаанализ включались исследования, в которых сравнивалось добавление лактобактерий или плацебо к стандартным режимам эрадикации *H. pylori*. Было идентифицировано 8 рандомизированных исследований с общим числом пациентов 1372. При проведении анализа у всех пациентов, подлежащих лечению, объединенная частота эрадикации *H. pylori* составила 82,26% (95% ДИ 78,01–86,51%) и 76,97% (95% ДИ 73,11–80,83%) в группе применения лактобактерий и плацебо соответственно, а отношение шансов составило 1,78 (95% ДИ 1,21–2,62). Общая частота нежелательных явлений между сравниваемыми группами не отличалась и составила 30,84% (95% ДИ 24,82–36,86%) на фоне добавления пробиотиков к эрадикационной терапии и 42,24% (95% ДИ 35,89–48,59%) при использовании плацебо, при этом отношение шансов было равно 0,49 (95% ДИ 0,24–1,02). В то же время на фоне применения лактобактерий отмечалась меньшая частота возникновения диареи, вздутия живота и нарушений вкуса. Таким образом, результаты данного метаанализа продемонстрировали, что добавление лактобактерий к стандартной схеме эрадикации *H. pylori* может способствовать увеличению частоты эрадикации у пациентов, лечение которым проводится впервые, а также оказывать положительное влияние на некоторые

НЛР, возникающие на фоне эрадикационной терапии [50].

Недавний метаанализ 14 рандомизированных исследований показал, что добавление в антихеликобактерные схемы антибиотикотерапии определенных пробиотиков может быть эффективным в повышении процента эрадикации и полезным для пациентов с недостигнутой эрадикацией *H. pylori* [51].

М.Р. Dore и соавт. изучили эффективность *L. reuteri* в эрадикационной терапии *H. pylori*. Хеликобактерная инфекция диагностировалась с помощью гистологического и C^{13} уреазного дыхательного тестов (C^{13} УДТ). Пациентам назначали штамм *L. reuteri* DSM 17938 10^8 КОЕ с пантопразолом 20 мг два раза в день в течение 8 недель. Контроль эрадикации проводился через 4–6 недель после терапии. Комбинация *L. reuteri* с пантопразолом была эффективна у 13,6–14,2% в зависимости от метода диагностики. Также оценивали активность уреазы до и через 4–6 недели после терапии, в итоге отмечалось значительное снижение данного показателя от 38,8% до 25,4% ($p = 0,002$). Таким образом, *L. reuteri* может иметь потенциальную роль в эрадикации *H. pylori* [52].

R. Francavilla и соавт. в проспективном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 100 *H. pylori*++ пациентов (3-я фаза) кроме стандартной тройной терапии получали дополнительно *L. reuteri* 2×10^8 КОЕ или плацебо. Всем пациентам назначалось: C^{13} УДТ, определение уровня гастрин-17 (G17) в сыворотке крови, фиброгастроуденоскопия (ФГДС) по шкале GSRS. Эффективность эрадикации оценивалась с помощью C^{13} УДТ через 8 недель после завершения терапии. Показатели C^{13} УДТ в группе с *L. reuteri* снизились на 13% по сравнению с повышением на 4% в группе плацебо ($-13,2 \pm 3,4\%$ против $4,3 \pm 2,7\%$; $p < 0,03$). Результаты тестирования по опроснику GSRS были намного хуже в группе плацебо по сравнению с группой, получавшей *L. reuteri* ($6,8 \pm 2,9$ против $4 \pm 3,1$; $p < 0,01$). Значительно реже регистрировались НЛР у пациентов, получавших *L. reuteri*, по сравнению с группой плацебо (40,9% против 62,8%, $p < 0,04$). У больных, получавших плацебо, G17 был выше, по сравнению с группой, получавшей *L. reuteri* (28% против 12%; $p < 0,02$). Уровень эрадикации составил 75% в группе с *L. reuteri*

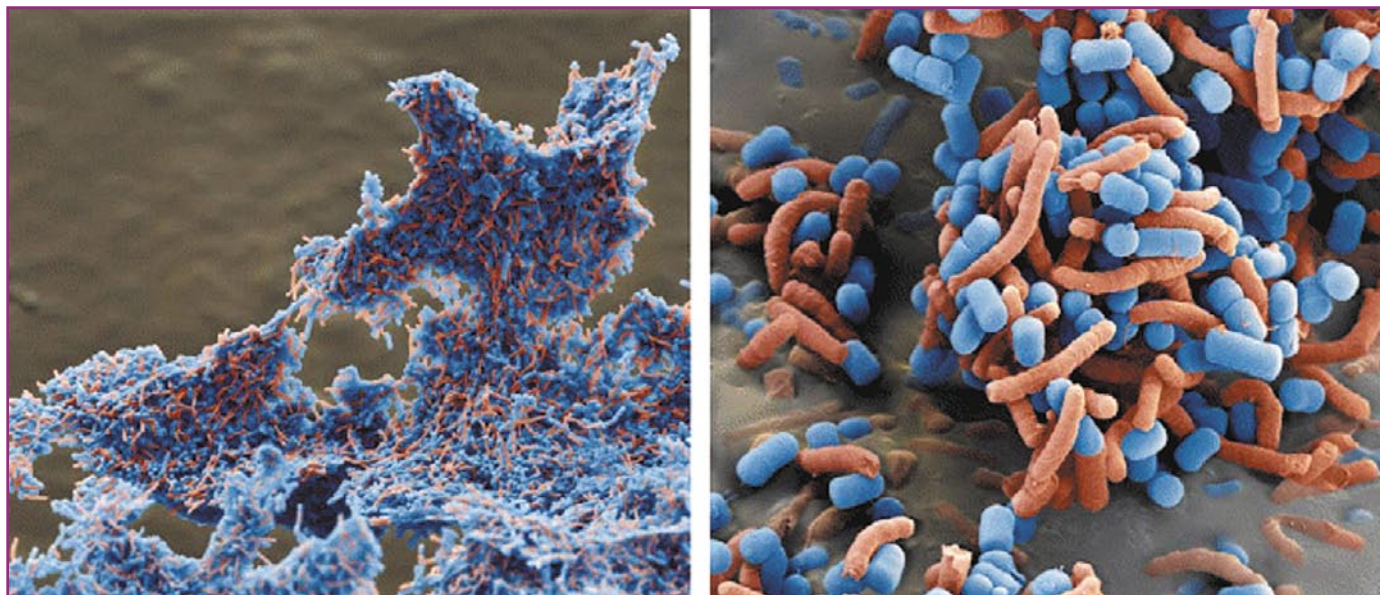


Рис. Электронная микроскопия коагрегатов *Lactobacillus reuteri* DSM17648, *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 (синий) и *H. pylori* (красный); а) 91800 увеличение; б) 911000 увеличение. Некоторые изображения были раскрашены в соответствии с формой (бактериальной или спиральной), чтобы облегчить просмотр

и 65,9% в группе плацебо (разница 9,1%, отношение шансов: 1,5). *L. reuteri* способны оказывать ингибирующее действие на рост *H. pylori*, а при сочетании с антибиотиками эрадикационной схемы они значительно снижают антибиотик-ассоциированные НЛР. Кроме того, *H. pylori*, снижая уровень сывороточного G17, повышают скорость эрадикации *H. pylori* [53].

Еще в одном исследовании 2014 г. М. Н. Емага и соавт. назначали пациентам *H. pylori*+ стандартную тройную терапию (Омепразол 20 мг + Амоксициллин 1000 мг + Кларитромицин 500 мг два раза в день) в течение 2 недель и *L. reuteri* (смесь штаммов *H. pylori* DSM 17938 и *L. reuteri* ATCC PTA 6475) или плацебо в течение 4 недель. Всем пациентам предлагали заполнить опросник GSRS, определяли *H. pylori*-антиген в кале, проводили ФГДС с биопсией для быстрого уреазного теста и гистологического исследования биоптатов до начала лечения и через 4 недели после лечения. Частота эрадикации хеликобактерной инфекции была 74,3% и 65,7% соответственно в группах, получавших *L. reuteri* и плацебо. Таким образом, выявлена значительная разница в отношении зарегистрированных НЛР, пациенты, получавшие *L. reuteri*, реже отмечали диарею и вкусовые расстройства, чем те, кто получал плацебо. Большая разница отмечалась по результатам шкалы GSRS — у пациентов, получавших *L. reuteri*, улучшилась желудочно-кишечная симптоматика,

по сравнению с пациентами, принимающими плацебо. Тройная терапия *H. pylori* с добавлением *L. reuteri* приводила к увеличению скорости эрадикации на 8,6%, улучшению качества жизни по шкале GSRS, реже отмечались НЛР и улучшились гистологические признаки инфекции *H. pylori* по сравнению с добавлением плацебо [54].

Основываясь на предыдущих исследованиях, микробиологи из Organobalance GmbH (Германия) создали оригинальный штамм *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648, а затем было начато его производство в концерне Lonza Group Ltd. (Швейцария) под названием Pylopass™. Данный штамм бактерий, имеющий статус GRAS (Generally Recognized As Safe — абсолютно безопасный), одобрен Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA). Технология производства этого штамма принципиально отличается от производства других пробиотиков — вместо лиофильной сушки используется сушка путем распыления лактобацилл, затем они подвергаются ферментации и инактивации, после которых выдерживают изменения условий окружающей среды, в том числе низкие pH, и остаются высокостабильными при хранении. Данный кислотоустойчивый штамм специально «обучен» распознавать поверхностные рецепторы *H. pylori* и прикрепляться к ним, создавая так называемые ко-агрегаты,

которые затем естественным путем выводятся из организма. Pylopass коагрегирует с *H. pylori* (рис.), позволяет уменьшить общую бактериальную обсемененность желудка, что снижает риск развития гастрита и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Pylopass связывается исключительно с *H. pylori* и не влияет на другую микрофлору пищеварительного тракта.

Н. Mehling и соавт. провели пилотное слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 22 *H. pylori*+ пациентов, у которых не было гастроинтестинальных симптомов, но они имели положительный результат C¹³УДТ выше порога 12‰, что указывало на умеренно высокую колонизацию *H. pylori*. Уровень обсеменения *H. pylori* в динамике определялся с помощью C¹³УДТ после 14 дней приема препарата, а также через 6, 12 и 24 недели после окончания приема препарата. Всем пациентам назначались *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 Pylopass в суточной дозе 2×10^{10} КОЕ, контрольную группу составили *H. pylori*+ волонтеры, которые получали плацебо. В опытной группе наблюдалось значительное снижение концентрации *H. pylori* ($p < 0,05$). У пациентов не было отмечено никаких НЛР в течение 14 дней приема плацебо или *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass. Впервые клетки *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass, приготовленные по инновационной технологии, были использованы в исследовании с людьми (*in vivo*),

а полученные данные согласуются с результатами исследования данного продукта *in vitro*. Результаты данного исследования подтверждают потенциал Pylopass в качестве нового способа снижения нагрузки *H. pylori* [55].

С. Holz и соавт. закончили в декабре 2014 г. углубленное пилотное плацебо-контролируемое исследование *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass, который был использован для оценки влияния на *H. pylori* бессимптомные *H. pylori*+ испытуемых. В исследование были включены 128 волонтеров (47 пар близнецов и 34 одиночек), которые имели положительный C^{13} УДТ. Назначение плацебо не привело к сильному изменению C^{13} УДТ ($D_{\text{placebo}} = -0,6 \pm 5,3$), в то время как прием *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass привел к выраженному снижению показателей C^{13} УДТ ($D_{\text{verum}} = -4,9 \pm 7,8$, $p = 0,026$ по сравнению с плацебо), что показало значительное уменьшение колонии *H. pylori* в желудке. С увеличением уровня колонизации эффект уменьшения КОЕ *H. pylori*, вызванный приемом *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass, оказывался сильнее. Этот эффект снижения количества *H. pylori* продолжался и по окончании лечения. Потенциальный эффект плацебо был значительно ниже, чем действие *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass. В ходе исследования не было зарегистрировано каких-либо изменений в качестве жизни, например, в физической деятельности, питании или здоровье, о которых обследуемые сообщали в анкете. Никаких НЛР не было отмечено ни в одной группе исследования [56].

С конца 2014 г. в России появился препарат *L. reuteri* DSMZ17648 Pylopass под коммерческим названием Хелинорм в капсулах по 200 мг. Один грамм этого препарата содержит около 1 трлн специально обработанных микробных клеток. Продолжительность курса Хелинора составляет 4 недели. В день достаточно принимать всего 1 капсулу, которую рекомендуется проглатывать, не вскрывая, во время еды, запивая небольшим количеством воды. Благодаря высокой безопасности Хелинорм может назначаться детям старше 6 лет. Препарат можно назначать в виде монотерапии или в комплексной схеме антихеликобактерного лечения для повышения его эффективности, особенно сегодня, когда резко растет резистентность к применяемым в этой схеме антибиотикам.

Заключение

Пробиотики, как правило, считаются безопасными агентами для применения, а ряд штаммов уже получили признание для использования при различных заболеваниях. Введение безопасных пробиотиков в качестве адъюванта антихеликобактерной терапии представляется весьма перспективным. Дальнейшие исследования механизмов прямых и косвенных эффектов влияния пробиотиков на *H. pylori* может помочь не только улучшить лечение, но также способствовать новому пониманию некоторых аспектов патогенеза «взаимоотношений» *H. pylori* с человеком. Новый препарат Хелинорм предлагает альтернативное лечение, не способствует увеличению резистентности *H. pylori* к антибиотикам и снижает уровень колонизации этого вредоносного агента. ■

Литература

- Graham D. Y., Malaty H. M., Evans D. J. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race, and socioeconomic status // *Gastroenterology*. 1991. 100. P. 1495–1501.
- Cave D. R. How is *Helicobacter pylori* transmitted? // *Gastroenterology*. 1997. Vol. 113. Suppl. 1. P. 48–51.
- Аруин Л. И., Исаков В. А. // *Арх. пат.* 1995. Т. 57. № 3. С. 75–76.
- Рекомендации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 1998. № 1. С. 105–107.
- Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Современные представления о пилорическом геликобактериозе // *Практикующий врач*. 1998. № 2 (13). С. 14–17.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morian C. A., Atherton J., Axon A. T. R., Bazzoli F., Gensini G. F., Gisbert J. P., Graham D. Y., Rokkas T., El-Omar E. M., Kuipers E. J. European *Helicobacter Pylori* study group (Европейская группа по изучению *Helicobacter Pylori*, EHSG). Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* — отчет о согласительной конференции Маастрихт IV. Флоренция // *Вестник практического врача*. Спецвыпуск. 2012. 1. С. 6–22.
- O'Connor A., Molina-Infante J., Gisbert J. P., O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013 // *Helicobacter*. 2013. 18, Suppl 1. P. 58–65.
- Couturier M. R., Marshall B. J., Goodman K. J., Mégraud F. *Helicobacter pylori* diagnostics and treatment: could a lack of universal consensus be the best consensus? // *Clin Chem*. 2014. 60. P. 589–594.
- Ierardi E., Giorgio F., Losurdo G., Di Leo A., Principi M. How antibiotic resistances could change *Helicobacter pylori* treatment: A matter of geography? // *World J Gastroenterol*. 2013. 19. P. 8168–8180.
- Graham D. Y., Lu H., Yamaoka Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy // *Helicobacter*. 2007. 12. P. 275–278.
- Цуканова В. В., Амеличугова О. С., Буторин Н. Н. и др. Современные аспекты эрадикации *Helicobacter pylori* // *Тер. архив*. 2013. 2. С. 73–75.
- Yuan Y., Ford A. C., Khan K. J., Gisbert J. P., Forman D., Leontiadis G. I., Tse F., Calvet X., Fallone C., Fischbach L. et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. 12. CD008337.
- Del Giudice G., Malfertheiner P., Rappuoli R. Development of vaccines against *Helicobacter pylori* // *Expert Rev Vaccines*. 2009. 8. P. 1037–1049.
- Raghavan S., Quiding-Järbrink M. Immune modulation by regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-associated diseases // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2012. 12. P. 71–85.
- D'Elia M. M., Andersen L. P. *Helicobacter pylori* inflammation, immunity, and vaccines // *Helicobacter*. 2007. 12, Suppl 1. P. 15–19.
- Ruggiero P. Use of probiotics in the fight against *Helicobacter pylori* // *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014. Nov 15. 5 (4). P. 384–391.
- Guarner F., Schaafsma G. J. Probiotics // *Int J Food Microbiol*. 1998. 39. P. 237–238.
- FAO/WHO Expert Consultation. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Córdoba, Argentina 1–4 Oct. 2001. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf.
- Плотникова Е. Ю., Захарова Ю. В. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диспепсии // *Доказательная гастроэнтерология*. 2013. № 4. Том 2. С. 51–57.
- Behnsen J., Deriu E., Sassone-Corsi M., Raffatellu M. Probiotics: properties, examples, and specific applications // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013. 3. P. a010074.
- Petschow B., Doré J., Hibberd P., Dinan T., Reid G., Blaser M., Cani P. D., Degnan F. H., Foster J., Gibson G. et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation // *Ann N Y Acad Sci*. 2013. 1306. P. 1–17.

22. Sarowska J., Choroszy-Król I., Regulska-Ilow B., Frej-Mądrzak M., Jama-Kmiecik A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases // *Adv Clin Exp Med*. 2013. 22. P. 759–766.
23. Foligné B., Daniel C., Pot B. Probiotics from research to market: the possibilities, risks and challenges // *Curr Opin Microbiol*. 2013. 16. P. 284–292.
24. Guarner F., Khan A. G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomson A., Krabshuis J., Lemair T., Kaufmann P., de Paula J. A. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics // *J Clin Gastroenterol*. 2012. 46. P. 468–481.
25. Hamilton-Miller J. M. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection // *Int J Antimicrob Agents*. 2003. 22. P. 360–366.
26. Wilhelm S. M., Johnson J. L., Kale-Pradhan P. B. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for *Helicobacter pylori* // *Ann Pharmacother*. 2011. 45. P. 960–966.
27. Patel A., Shah N., Prajapati J. B. Clinical application of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection — a brief review // *J Microbiol Immunol Infect*. 2014. 47. P. 429–437.
28. Yang Y. J., Sheu B. S. Probiotics-containing yogurts suppress *Helicobacter pylori* load and modify immune response and intestinal microbiota in the *Helicobacter pylori*-infected children // *Helicobacter*. 2012. 17. P. 297–304.
29. Ljungh A., Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics // *Curr Issues Intest Microbiol*. 2006. 7. P. 73–89.
30. Rousseaux C., Thuru X., Gelot A., Barnich N., Neut C., Dubuquoy L., Dubuquoy C., Merour E., Geboes K., Chamillard M. et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors // *Nat Med*. 2007. 13. P. 35–37.
31. Marteau P., Rambaud J. C. Potential of using lactic acid bacteria for therapy and immunomodulation in man // *FEMS Microbiol Rev*. 1993. 12. P. 207–220.
32. Vitor J. M., Vale F. F. Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine // *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2011. 63. P. 153–164.
33. Aiba Y., Suzuki N., Kabir A. M., Takagi A., Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model // *Am J Gastroenterol*. 1998. 93. P. 2097–2101.
34. Lin W. H., Wu C. R., Fang T. J., Guo J. T., Huang S. Y., Lee M. S., Yang H. L. Anti-*Helicobacter pylori* activity of fermented milk with lactic acid bacteria // *J Sci Food Agric*. 2011. 91. P. 1424–1431.
35. Ewaschuk J. B., Diaz H., Meddings L., Diederichs B., Dmytrash A., Backer J. et al. Secreted bioactive factors from *Bifidobacterium infantis* enhance epithelial cell barrier function // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008. 295. P. G1025–34.
36. Dajani A. I., Adnan M. Abu Hammour, Yang D. H., Chung P. C., Nounou M. A., KaiTao Y. Yuan, Zakaria M. A., Schi H. S. Do Probiotics Improve Eradication Response to *Helicobacter Pylori* on Standard Triple or Sequential Therapy? // *Saudi J Gastroenterol*. 2013. May-Jun, 19 (3). P. 113–120.
37. Lionetti E., Indrio F., Pavone L., Borrelli G., Cavallo L., Francavilla R. Role of Probiotics in Pediatric Patients with *Helicobacter pylori* Infection: A Comprehensive Review of the Literature // *Helicobacter*. April 2010. 15, Issue 2. P. 79–87.
38. Gotteland M., Brunser O., Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? // *Aliment Pharmacol Ther*. 2006. 23. P. 1077–1086.
39. Elliott S. N., Buret A., McKnight W., Miller M. J., Wallace J. L. Bacteria rapidly colonize and modulate healing of gastric ulcers in rats // *Am J Physiol*. 1998. 275. P. G425–G432.
40. Alsahli M., Michetti P. *Lactobacilli* for the management of *Helicobacter pylori* // *Nutrition*. 2001. 17. P. 268–269.
41. Pacifico L., Osborn J. F., Bonci E., Romaggioli S., Baldini R., Chiesa C. Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children // *World J Gastroenterol*. 2014. Jan 21, 20 (3). P. 673–683.
42. Chen X., Liu X. M., Tian F., Zhang Q., Zhang H. P., Zhang H., Chen W. Antagonistic activities of *Lactobacilli* against *Helicobacter pylori* growth and infection in human gastric epithelial cells // *J Food Sci*. 2012. 77. P. M9–14.
43. Hsieh P. S., Tsai Y. C., Chen Y. C., Teh S. F., Ou C. M., King Y. A. Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32 // *Helicobacter*. 2012. 17. P. 466–477.
44. Isobe H., Nishiyama A., Takano T., Higuchi W., Nakagawa S., Taneike I., Fukushima Y., Yamamoto T. Reduction of overall *Helicobacter pylori* colonization levels in the stomach of Mongolian gerbil by *Lactobacillus johnsonii* La1 (LC1) and its in vitro activities against *H. pylori* motility and adherence // *Biosci Biotechnol Biochem*. 2012. 76. P. 850–852.
45. Kuo C. H., Wang S. S., Lu C. Y., Hu H. M., Kuo F. C., Weng B. C., Wu C. C., Liu C. J., Tsai P. Y., Lee T. C. et al. Long-Term Use of Probiotic-Containing Yogurts Is a Safe Way to Prevent *Helicobacter pylori*: Based on a Mongolian Gerbil's Model // *Biochem Res Int*. 2013. P. 594561.
46. Pantoflickova D., Cortesey-Theulaz I., Dorta G. et al. Favorable effect of long-term intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2003. 18. P. 805–813.
47. Myllyluoma E., Kajander K., Mikkola H. et al. Probiotic intervention decreases serum gastrin-17 in *Helicobacter pylori* infection // *Dig Liver Dis*. 2007. 39. P. 516–523.
48. Kim J. M., Kim J. S., Kim Y. J., Oh Y. K., Kim I. Y., Chee Y. J., Han J. S., Jung H. C. Conjugated linoleic acids produced by *Lactobacillus* dissociates IKK-gamma and Hsp90 complex in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells // *Lab Invest*. 2008. 88. P. 541–552.
49. Lionetti E., Miniello V. L., Castellaneta S. P., Magistà A. M., de Canio A., Maurogiovanni G., Ierardi E., Cavallo L., Francavilla R. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial // *Aliment Pharmacol Ther*. 2006. 24. P. 1461–1468.
50. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter*. 2009. 14 (5). P. 97–107.
51. 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. P. 155–168.
52. Dore M. P., Cuccu M., Pes G. M., Manca A., Graham D. Y. *Lactobacillus reuteri* in the treatment of *Helicobacter pylori* infection // *Intern Emerg Med*. 2014. Sep, 9 (6). P. 649–654.
53. Francavilla R., Polimeno L., Demichina A., Maurogiovanni G., Principi B., Scaccianoce G., Ierardi E., Russo F., Riezzo G., Di Leo A., Cavallo L., Francavilla A., Versalovic J. *Lactobacillus reuteri* strain combination in *Helicobacter pylori* infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Gastroenterol*. 2014. May-Jun, 48 (5). P. 407–413.
54. Emara M. H., Mohamed S. Y., Abdel-Aziz H. R. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial // *Therap Adv Gastroenterol*. 2014. Jan, 7 (1). P. 4–13.
55. Mehling H., Busjahn A. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans // *Nutrients*. 2013. 5 (8). P. 3062–3073.
56. Holz C., Busjahn A., Mehling H., Arya S., Boettner M., Habibi H., Lang C. Significant Reduction in *Helicobacter pylori* Load in Humans with Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSM17648: A Pilot Study // *Probiotics & Antimicro. Prot*. December 2014. 14 (1). P. 110–120.

Инфекция мочевых путей и роль фитопрепаратов в ее комплексной терапии

А. В. Малкоч¹, кандидат медицинских наук

Н. Н. Филатова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены подходы к комплексной терапии инфекции мочевых путей с применением современных комбинированных фитопрепаратов, которые позволяют повышать эффективность антибактериальной терапии за счет преодоления резистентности возбудителя к антибиотикам, сокращают курсы антибиотикотерапии.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, лечение, антибиотики, фитопрепараты.

Abstract. The article considers approaches to complex therapy of urinary tract infections, using modern combined phyto-preparations, which allow to enhance efficiency of antibacterial therapy due to overcoming the agent's resistance to antibiotics, and reduce the course of antibiotic therapy.

Keywords: urinary tract infection, treatment, antibiotics, phyto-preparations.

Инфекция мочевых путей (ИМП; синонимы: инфекция мочевой системы, инфекция мочевыводящих путей) — собирательный термин, обозначающий инфекционно-воспалительный процесс в мочевыделительной системе без указания его локализации и характера течения. По локализации выделяют инфекцию нижних мочевых путей (цистит, уретрит) и верхних мочевых путей (пиелонефрит, абсцесс и карбункул почки, апостематозный пиелонефрит).

По характеру течения ИМП делятся на неосложненную и осложненную. Неосложненная ИМП развивается, как правило, у людей без обструктивных уropатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях, в отсутствие фоновых заболеваний. Осложненные инфекции возникают у больных с обструктивными уropатиями, мочекаменной болезнью, поликистозом почек, доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), на фоне катетеризации мочевого пузыря и/или при инструментальных (инвазивных) методах исследования, а также у больных с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, подагра, другими метаболическими нарушениями.

По возникновению выделяют внебольничные (возникающие в амбулаторных условиях) и нозокомиальные (развивающиеся после 48 ч пребывания пациента в стационаре) ИМП.

Не менее 40% всех нозокомиальных инфекций обусловлены ИМП, вызванной в большинстве случаев катетеризацией мочевого пузыря [1–3].

В зависимости от выраженности клинических проявлений ИМП часто подразделяют на афебрильную (преимущественно инфекция нижних мочевых путей), фебрильную (преимущественно инфекция верхних мочевых путей) и бессимптомную бактериурию (ББ). ББ — бактериологический диагноз, который устанавливается при исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки. По определению Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA), ББ — это изолированная бактериурия в образце мочи, полученном в условиях, исключающих контаминацию, и при отсутствии симптомов мочевой инфекции [4]. Диагноз ББ может быть установлен:

- если в двух последовательных анализах мочи у женщин без клинических признаков ИМП выделен один и тот же штамм микроорганизмов в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл;
- если в анализе мочи у мужчин без симптомов ИМП однократно выделен бактериальный штамм в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл;
- если в анализе мочи, полученном при катетеризации, как у мужчин, так и женщин, выделен бактериальный штамм в количестве $\geq 10^2$ КОЕ/мл.

В структуре инфекционной заболеваемости ИМП занимает второе место, уступая лишь респираторным

инфекциям. Среди взрослой популяции женщины в 30–50 раз чаще, чем мужчины, страдают от ИМП, а в течение жизни до 60% женщин сталкиваются с эпизодом ИМП. У каждой четвертой пациентки этой возрастной группы в течение года ИМП рецидивирует [5]. В пожилом и старческом возрасте частота ИМП у женщин и мужчин постепенно сравнивается, что обусловлено развивающейся практически в 100% ДГПЖ, нарушающей уродинамику. В целом ИМП, включая пиелонефрит, регистрируется существенно чаще у женщин, чем у мужчин. Распространенность ИМП в детской популяции составляет 20–22 случая на 1000 детей и в возрасте старше одного года жизни у девочек встречается в десятки раз чаще, чем у мальчиков.

В структуре внутрибольничных инфекций доля ИМП может достигать 40%.

Этиология

Основными возбудителями ИМП являются грамотрицательные бактерии из семейства *Enterobacteriaceae*, а из них преимущественно *Escherichia coli* (*E. coli*). При неосложненных ИМП на долю *E. coli* и других представителей семейства *Enterobacteriaceae* приходится до 90–95% всех случаев, тогда как при осложненных ИМП доля кишечной палочки в этиологической структуре снижается до 30–50% и значительно чаще встречаются *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., грибы (преимущественно *Candida albicans*). Особенностью осложненных ИМП является большая доля

¹ Контактная информация:
malkoch@mail.ru

микробных ассоциаций в этиологической структуре (табл. 1).

Лечение ИМП

Основой терапии ИМП является антибиотикотерапия. Как и при других бактериальных инфекциях, чувствительность возбудителей к антибиотикам имеет решающее значение при выборе препарата для эмпирической терапии ИМП. Лучше всего поддается лечению неосложненная ИМП.

Одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения ИМП являются фторхинолоны (левофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин и др.), которые во многих международных руководствах указываются как препараты выбора в терапии ИМП. Однако в настоящее время отмечается быстрый рост резистентности уропатогенной *E. coli* к препаратам этой группы. Считается, что при уровне резистентности в популяции более 10% на применение препаратов вводятся ограничения. В России уровень устойчивости уропатогенной *E. coli* к фторхинолонам, по данным различных исследований, колеблется от 4,3% до 12,9%, составляя в среднем около 7–8% [1, 2, 6, 7].

Для лечения ИМП у беременных женщин и детей, а также у других категорий пациентов при непереносимости фторхинолонов препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–III поколений, фосфомицина трометамол, нитрофурантоин [8]. Преимуществом применения амоксициллина/клавуланата является не только его высокая активность в отношении *E. coli* (уровень резистентности ниже, чем к фторхинолонам), но и отсутствие тератогенного воздействия, что делает возможным его применение в I триместре беременности [9, 10].

Доказана эффективность и безопасность применения цефалоспоринов III поколения у детей и беременных женщин при лечении неосложненной и осложненной ИМП [7]. Отличительной чертой цефалоспоринов III поколения является высокая активность в отношении микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*, устойчивость к действию бета-лактамаз, длительный период полувыведения [11].

Использование налидиксовой кислоты и нитрофурантоина имеет определенные недостатки в связи с необходимостью применения этих препаратов 3–4 раза в сутки, а также слабой актив-

Этиологическая структура ИМП

Микроорганизм	Неосложненные ИМП, %	Осложненные ИМП, %
<i>E. coli</i>	80	45–55
<i>Proteus</i> spp.	2–3	9–16
<i>Klebsiella</i> spp.	2–3	7–20
<i>Staphylococcus</i> spp.	5–14	10–20
<i>Pseudomonas</i> spp.	1–2	4–7
<i>Enterococci</i> spp.	1–2	5–9
L-формы	2–5	15
Микробные ассоциации	4–5	До 45

ностью нитрофурантоина в отношении *Proteus* spp., а налидиксовой кислоты — в отношении *S. saprophyticus* [12].

Длительность антибактериальной терапии зависит от особенностей ИМП. Как правило, при отсутствии факторов риска антибактериальная терапия назначается на 3–5 дней при острой инфекции нижних мочевых путей, на 10–14 дней — при инфекции верхних мочевых путей. При острой осложненной ИМП или при наличии факторов риска применяются те же антимикробные препараты, что и при неосложненной ИМП, однако длительность терапии увеличивается до 7–14 или более дней [13].

Особенностью лечения ИМП в детском возрасте является более длительная, по сравнению со взрослыми, антибактериальная терапия с обязательным курсом противорецидивного лечения.

Важной проблемой в лечении как осложненной, так и неосложненной ИМП является антибиотикорезистентность. Так, отмечается высокая частота устойчивости внебольничных штаммов *E. coli* к ампициллину (неосложненные инфекции — 37%, осложненные — 46%) и ко-тримоксазолу (неосложненные инфекции — 21%, осложненные — 30%), поэтому указанные препараты не рекомендуются использовать в качестве препаратов выбора для лечения ИМП [8]. Кроме того, колонизировавшие уроэпителий микроорганизмы способны производить полимерные субстанции, создавая биопленку, внутри которой затруднено поступление антибиотиков и факторов защиты слизистой. Это позволяет им «ускользнуть» от иммунного ответа и во многом обуславливает резистентность к антибактериальным препаратам [14, 15].

Поэтому, несмотря на успехи в создании новых антибактериальных препаратов, лечение ИМП, особенно осложненной и рецидивирующей, остается

актуальной задачей, часто требующей в своем решении назначения комбинации препаратов или их последовательной смены, длительных противорецидивных курсов. Это неизбежно приводит к повышению частоты развития нежелательных лекарственных реакций терапии, а также формирует порочный круг, т. к. частое и длительное применение антибиотиков приводит к росту популяции резистентной к ним микрофлоры.

В последние десятилетия возрождается значительный интерес к фитотерапии как компоненту комплексной терапии ИМП. Лечебные свойства растений были хорошо известны врачам древности, народная медицина практически всех народов и стран использует их для лечения различных заболеваний. Действие фитопрепаратов в рамках современных исследований представляется нам в новом свете, прежде всего, с точки зрения преодоления антибиотикорезистентности и способности разрушать микробную биопленку на слизистой оболочке мочевых путей.

В комплексной терапии ИМП применяются фитопрепараты, обладающие противовоспалительным, мочегонным, а также кровоостанавливающим действием, что важно при развитии гематурии.

Растительные препараты можно применять в качестве отдельных настоев или травяных сборов. Компоненты различных растений входят также в состав фабричных лекарственных препаратов.

Наиболее широко применяемые при ИМП лекарственные растения представлены в табл. 2, а также описаны ниже [16, 17].

Золотарник (живительная трава, сердечник) — широко применяется в народной медицине различных стран. В Германии настой золотарника рекомендуют, прежде всего, при

Таблица 2

Лекарственные растения, применяемые при ИМП [16, с изм.]

Название растения	Действие			
	Мочегонное	Бактерицидное	Вяжущее	Кровоостанавливающее
Алтей	—	++	—	—
Брусника	++	++	—	—
Бузина черная	++	+	+	—
Девясил	++	+	—	+
Зверобой	+	+++	++	+
Золотарник	++	+++	++	+
Кукурузные рыльца	++	++	+	+
Крапива	—	++	+	+++
Корень дягиля	++	—	—	—
Листья березы	++	—	—	—
Пырей	++	—	—	—
Почечный чай	+++	—	—	—
Хвощ полевой	+++	+	+	++
Ромашка	—	++	—	—
Рябина	++	+	+	++
Толокнянка	+++	++	+	—
Цветки василька	++	+	—	—
Клюква	+	+	—	—
Лист земляники	+	—	—	++

хронических воспалительных заболеваний почек и мочевых путей, кристаллурии и мочекаменной болезни, как мочегонное средство. Препараты травы золотарника обладают гипоазотемическим действием. Трава золотарника содержит флавоноиды, сапонины, органические кислоты и эфирное масло, способствующие разрушению мембран бактериальной клетки, каротин, аскорбиновую и никотиновую кислоты.

Толокнянка (медвежьих ушки) — содержит арбутин, расщепляющийся в организме на гидрохинон (антисептик, оказывающий в мочевыводящих путях антибактериальное действие) и глюкозу. Применяется в виде отваров (30 г на 500 мл) по 2 столовые ложки 5–6 раз в день. Толокнянка проявляет действие в щелочной среде, поэтому прием отвара надо сочетать с приемом внутрь щелочных минеральных вод («Боржоми»), содовых растворов. Для подщелачивания мочи употребляют яблоки, груши, малину.

Хвощ полевой — обладает противовоспалительным, мочегонным и кровоостанавливающим действием. Применяется при ИМП, кристаллурии и мочекаменной болезни. Благодаря большому содержанию соединений кремния отвары, настои и экстракты хвоща полевого обладают выраженным заживляющим и сосудокрепляющим действием, способствуют растворению кристаллов солей в моче, ускоряют выведение свинца из организма.

Листья брусники — обладают антимикробным и мочегонным действием. Последнее связано с наличием

в листьях брусники гидрохинона. Применяется в виде отвара (2 столовые ложки на 1,5 стакана воды). Назначается по 2 столовые ложки 5–6 раз в день. Также, как и толокнянка, лучше действует в щелочной среде.

Горец птичий (спорыш) — содержит гликозид авикулярин, дубильные вещества, эфирное масло, каротин, аскорбиновую кислоту. Используется как мочегонное, кровоостанавливающее и вяжущее средство. Обладает спазмолитическим действием на мочевые пути. Широко применяется в народной медицине и входит в состав различных сборов.

Петрушка огородная — богата флавоноидами и эфирными маслами. Оказывает непосредственное действие на почечные каналы, благодаря чему достигается диуретический эффект. Обладает спазмолитическим действием на гладкую мускулатуру мочевых путей и сосудов.

Любисток лекарственный (приворотное зелье) — с медицинской целью используются в основном корни растения. Содержит эфирные масла, органические кислоты, кумарин, дубильные вещества. Обладает выраженным мочегонным и антибактериальным действием. Используется при воспалениях мочевых путей, нарушениях желудочно-кишечного тракта. Как правило, входит в состав комбинированных препаратов и сборов.

Пырей ползучий — содержит эфирные масла, сапонины, инулин, аскорбиновую кислоту, каротин. Обладает диуретическим эффектом благодаря

инулину, эфирное масло обеспечивает антисептическое и противовоспалительное действие.

Клюквенный сок, морс (содержит натрия бензоат) — обладает антисептическим действием (увеличивается синтез в печени из бензоата гиппуровой кислоты, которая, выделяясь с мочой, вызывает бактериостатический эффект). Принимают по 2–4 стакана в день.

Сосна лесная — эфирное (скипидарное) масло сосны обладает выраженным бактерицидным, противовоспалительным и мочегонным действием.

При хронических и рецидивирующих инфекциях мочевых путей применяются различные сборы лекарственных трав. Они назначаются, как правило, на долгий период, с чередованием преимущественно бактерицидных и мочегонных сборов. Однако самостоятельное лечение лекарственными растениями таит в себе некоторые опасности. Компоненты многих лекарственных растений в больших дозировках могут быть потенциально ядовиты, оказывать патологическое воздействие на функционирование отдельных органов. Поэтому с точки зрения безопасности в комплексном лечении ИМП предпочтение отдается лекарственным препаратам фабричного производства, правильная дозировка которых обеспечивает высокую эффективность при соблюдении полной безопасности.

Одним из наиболее широко применяемых фитопрепаратов для лечения ИМП является Фитолизин. Фитолизин содержит экстракт смеси растений (золотарника, хвоща полевого, пырея, горца птичьего, листьев березы, любистока, пырея, петрушки, масла шалфея, мяты, сосны и апельсина, семена пажитника), благодаря чему оказывает мочегонное, противовоспалительное, спазмолитическое действие, уменьшает кристаллообразование, способствует растворению кристаллов и конкрементов и выведению их с мочой.

Препарат имеет форму пасты для приготовления суспензии, что обеспечивает легкость его дозировки и применения. Взрослым назначают внутрь по 1 чайной ложке пасты, растворенной в 1/2 стакана теплой сладкой воды, 3–4 раза в день после еды. Фитолизин может применяться в комплексном лечении ИМП вместе с антибиотиками или после их применения на этапе противорецидивной терапии. Препарат широко применяется в качестве про-

филактического средства при хронических воспалениях мочевых путей. Курс терапии Фитолизином составляет 2–6 недель и при необходимости может быть продлен.

Эффективность лекарственных растений в терапии ИМП доказана многовековым опытом народов мира. Современные комбинированные фито-препараты, такие как Фитолизин, занимают важное место в комплексной терапии ИМП и позволяют повышать эффективность антибактериальной терапии за счет преодоления резистентности возбудителя к антибиотикам, сокращают курсы антибиотикотерапии, снижают частоту нежелательных лекарственных реакций их применения. ■

Литература

1. Gales A. C., Jones R. N., Gordon K. A. et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: report from the second year of the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998) // J Antimicrob Chemother. 2000; 45: 295–303.
2. Mazzuli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management // J Urol. 2002; 168: 1720–1722.
3. Ruden H., Gastmeier P., Dascher F. D., Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP) // Infection. 1997; 25: 199–202.
4. Nicolle L. E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // Clin Infect Dis. 2005; 40: 643–654.
5. Lindsay E. N. Managing recurrent urinary tract infections in women // Women's Health. 2005; Jul, 1: 39–50.
6. Груднев О. В. Клинико-фармакологические аспекты рациональной антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей (клинико-экономическое многоцентровое исследование). М., 2006. С. 124.
7. Рафальский В. В., Довгань Е. В., Остроумова М. В. и соавт. Цефиксим: клиническая фармакология и место в терапии инфекций мочевыводящих путей и гонококковой инфекции у женщин // Акушерство и гинекология. 2008, № 6, с. 70–74.
8. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова М.: Боргес, 2002; с. 384.
9. Sweet R. L. Bacteriuria and pyelonephritis during pregnancy // Semin. Perinatol. 1977. № 1. P. 25–40.
10. Пасечников С. П., Венцовская И. Б., Никитин О. Д., Загородняя А. С. Современные подходы к лечению инфекций мочевых путей у беременных // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2012, № 2 (53), с. 13–18.
11. Forti I. N. Medicina (B. Aires). 1994. P. 439–458.
12. Мусеев С. В. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины // Инфекции и антимикробная терапия. 2003, т. 5, № 3.
13. Maringhini S., Corrado C., Leone F., Pavone G. Controversies in the antimicrobial treatment of urinary tract infections // J Chemother. 2006, May; 18 Spec no 3: 16–20.
14. Бондаренко В. М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: Триада, 2011.
15. Эрман М. В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей // Эффективная фармакотерапия. 2014, № 2 (16), с. 18–22.
16. Окороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов: Практическое руководство. Том 2. Минск, 1997, 360 с.
17. Лавренова Г. В., Лавренов В. К., Ошупко В. Д. От всех болезней (лекарственные растения полей и лесов). Справочник. Донецк: МП «Отечество», 1994, 523 с.

VII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням

30 марта – 1 апреля 2015 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - новые и возвращающиеся инфекции
 - инфекционные болезни центральной нервной системы
 - природно-очаговые инфекции
 - герпесвирусные инфекции

- туберкулез
- сепсис

- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Доказательная медицина в оценке терапевтических возможностей используемых схем и методов лечения
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Дезинфектологические аспекты профилактики инфекционных заболеваний
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

www.congress-infection.ru

Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Реклама

Ведение пациентов с головной болью напряжения в повседневной практике

Г. Р. Табеева, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Головная боль напряжения (ГБН) относится к самой распространенной в популяции форме первичных головных болей. Пациенты, страдающие ГБН, могут испытывать различные проявления от редких эпизодов легкой или умеренной до хронической, практически ежедневной головной боли. ГБН относят к доброкачественной форме цефалгии, которая, однако, вызывает значительную дезадаптацию. Во многих случаях лечение ГБН может осуществляться самостоятельно.

Ключевые слова: головная боль напряжения, диагностика, лечение, нестероидные противовоспалительные препараты.

Abstract. Tension type headache (TTH) is the most prevalent type of primary headache in general population. Patients suffering from TTH can experience different attacks from infrequent episodes of mild or moderate pain to chronic practically daily headaches. TTH is considered as benign type of head pain that could sometimes be significantly disabling. Many cases of TTH could be self-treated provided that diagnosis is correct and the treatment option recommended in guidelines applied.

Keywords: Tension type headache, diagnosis, therapy, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Среди многообразия причин головных болей 90% случаев приходится на две основные формы: головную боль напряжения (ГБН) и мигрень, также достаточно частым является их сочетание у одного пациента. ГБН и мигрень встречаются примерно у 80% лиц в популяции и входят в десятку самых частых причин нарушения повседневного функционирования пациентов [1].

ГБН традиционно рассматривается как доброкачественная форма первичной головной боли, которая является самой частой и по распространенности намного опережает другие типы цефалгий. ГБН характеризуется значительной вариабельностью течения и клинических проявлений от редких эпизодов легкой или умеренной до хронической, практически ежедневной головной боли.

В настоящее время термин ГБН является общепризнанным, ее определение и диагностические критерии представлены в Международной классификации головных болей (МКГБ). Ранее эту форму обозначали разными терминами: головная боль мышечного напряжения, психомиогенная головная боль, стрессовая головная боль, психогенная головная боль, идиопатическая головная боль [2].

Особенности диагностики головной боли напряжения в общемедицинской практике

В 2011 году опубликованы данные различных эпидемиологических исследований, проведенных в 101 стране мира [3]. Согласно результатам этих исследований эпизодическая ГБН относится к самой частой форме, распространенность которой в популяции достигает в некоторых странах 70% [3]. В среднем ее представленность у взрослых составляет 42% [4], причем у женщин больше, чем у мужчин. Хроническая ГБН встречается примерно у 1–3% взрослых лиц [1]. В России было опрошено 2725 жителей 35 городов [5]. Из всех опрошенных 62,9% отметили наличие головной боли, не связанной с простудой, похмельным синдромом, инфекцией или травмой головы. Среди них у 515 была диагностирована эпизодическая форма ГБН (25,4%), что составило ее общую распространенность в течение года 30,9% среди взрослого населения. Следует отметить, что только 9,4% пациентов посещали доктора по поводу головной боли, причем чаще пациенты обращались к врачу общей практики (ВОП). Из всех опрошенных пациентов с ГБН 55,6% ответили, что регулярно используют средства для купирования головной боли: 17,3% использовали только простые анальгетики, 38,2% использовали комбинированные анальгетики и 1% — селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [5].

С одной стороны, жалоба на головную боль является наиболее частой причиной обращений пациентов к врачам. В среднем количество медицинских консультаций по поводу головных болей составляет 30,3 на 1000 мужчин и 55,4 на 1000 женщин [6]. Между тем значительная часть лиц, страдающих систематически головной болью, не обращаются за помощью. Причем среди пациентов с ГБН этот процент максимальный. Только 45–60% с ГБН (64% пациентов с мигренью) обращались хотя бы раз к специалисту, а повторно консультировались только 32% из них [32, 33].

Масштабные клинические наблюдения и специальные исследования показывают, что основная часть пациентов с ГБН при обращении за медицинской помощью приходят к ВОП. Так, консультации по поводу головной боли составляют 44 случая на 1000 консультаций у ВОП, и хотя только в 2–3% случаев они направляют пациентов с головной болью к неврологам, эти случаи составляют до двух третей общего количества первичных неврологических консультаций [7].

Важным условием эффективного ведения пациента с любой первичной головной болью является корректный диагноз, поскольку принципы, в том числе симптоматической терапии, различны при разных формах цефалгий. Между тем уровень диагностики первичных головных болей, как показывают специальные исследования, остается не удовлетворительным. Так, в исследовании

большой выборки пациентов с первичным обращением к ВОП было показано, что в 70% случаев диагноз не был поставлен, у 24% был диагностирован один из типов первичной, а в 6% случаев — вторичной (симптоматической) головной боли [7]. Чтобы понять, каким образом осуществляется диагностика в первичном звене, было предпринято исследование 91 121 пациента [8]. Диагноз первичной головной боли был поставлен у 23,9% пациентов (ГБН — 23,0%, мигрень — 73,0% и кластерная головная боль — 4,0%). В 6% случаев поставлен диагноз вторичной головной боли, и среди этих случаев самым частым предварительным диагнозом были головные боли, связанные с патологией придаточных пазух носа. При этом последующее обследование подтвердило диагноз только в 5,3% случаев, у остальных пациентов диагностированы первичные головные боли (в основном ГБН и мигрень). Анализ представленности головных болей в разных возрастных категориях показал, что распространенность всех первичных головных болей значительно снижается после 30 лет и только распространенность ГБН остается стабильно высокой. Одновременно число неклассифицируемых головных болей остается высоким во всех возрастных категориях, но у лиц старшего возраста их представленность еще выше. Таким образом, можно сделать вывод, что в подавляющем большинстве случаев новых обращений по поводу головной боли диагноз пациентам не устанавливается. Среди этих трудных с диагностической точки зрения категорий основной является ГБН [8, 9].

Клинические признаки и классификация головной боли напряжения

ГБН — это первичная головная боль, которая проявляется приступами цефалгии легкой или умеренной интенсивности, в ряде случаев сопровождающейся разнообразными неболевыми проявлениями [10]. Предполагается, что именно умеренный характер боли является основной причиной, почему пациенты не ищут медицинской помощи и предпочитают заниматься самолечением. Лишь когда атаки становятся частыми или заболевание трансформируется в хроническую форму, пациенты прибегают к помощи специалистов.

С клинической точки зрения ГБН характеризуется выраженным полиморфизмом, прежде всего по частоте болевых эпизодов. Существующее множество клинических подтипов ГБН обуславливает необ-

Классификация головной боли напряжения [2]

Таблица 1

Нечастая эпизодическая ГБН

1. Нечастая эпизодическая ГБН, сочетающаяся с напряжением (болезненностью) перикраниальных мышц
2. Нечастая эпизодическая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц

Частая эпизодическая ГБН

1. Частая эпизодическая ГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц
2. Частая эпизодическая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц

Хроническая ГБН

1. Хроническая ГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц
2. Хроническая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц

Возможная ГБН

1. Возможная нечастая эпизодическая ГБН
2. Возможная частая эпизодическая ГБН
3. Возможная хроническая ГБН

Диагностические критерии нечастой эпизодической ГБН [2]

Таблица 2

- A. По меньшей мере 10 эпизодов, возникающих с частотой не более 1 дня в месяц (не более 12 дней в год) и отвечающих критериям B-D
- B. Продолжительность головной боли от 30 мин до 7 дней
- C. Головная боль имеет как минимум две из следующих характеристик:
 - 1) двусторонняя локализация;
 - 2) сжимающий/давящий (непульсирующий) характер;
 - 3) интенсивность боли от легкой до умеренной;
 - 4) головная боль не усиливается от обычной физической нагрузки (например, ходьба, подъем по лестнице)
- D. Оба симптома из перечисленных ниже:
 - 1) отсутствие тошноты или рвоты (возможно, снижение аппетита);
 - 2) только фотофобия или только фонофобия
- E. Головная боль не соответствует в большей степени другому диагнозу МКГБ-3

ходимость их рубрикации. В МКГБ она подразделяется на типы течения в зависимости от частоты эпизодов (по количеству количества дней с головной болью в месяц) и определяемого клинически вовлечения напряжения перикраниальной мускулатуры (табл. 1) [2].

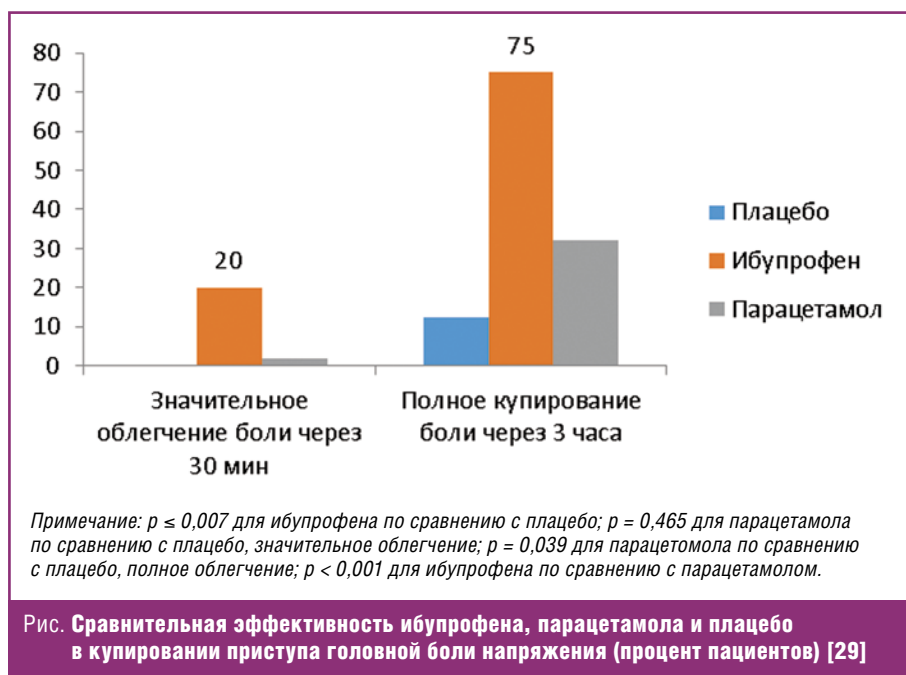
Хроническая форма ГБН это тяжелое заболевание, вызывающее значительное снижение качества жизни. Но и частая эпизодическая ГБН может быть также ассоциирована со значительной дезадаптацией и иногда требует длительного интенсивного лечения. Напротив, нечастая ГБН является весьма распространенной в популяции формой и обычно не вызывает серьезных ограничений в повседневной жизни. Поэтому такое подразделение в большой степени позволяет выделять ту категорию пациентов, которая нуждается в медицинском наблюдении [11, 12].

В МКГБ [17] для каждого подтипа ГБН имеются диагностические критерии в соответствии с представленной выше классификацией. Нечастая эпизодическая головная боль напряжения определяется как нечастые эпизоды головной боли продолжительностью от нескольких минут до нескольких суток с частотой эпизодов не более 1 дня

в месяц (табл. 2). При частой эпизодической ГБН частота эпизодов варьирует от 1–14 дней/месяц, а при хронической — головная боль у пациента длится ≥ 15 дней/месяц или ≥ 180 дней/год.

Обследование пациентов с головной болью напряжения

В идентификации любой формы первичной головной боли «золотым стандартом» является клинический диагноз, который основывается на двух принципах: 1) анализ самоотчетов пациентов по данным дневников головной боли и 2) анализ результатов клинического интервью, предполагающий детальный расспрос пациента. Если в результате применения этих подходов головная боль отвечает критериям диагностики ГБН, описанным в табл. 3 и нет изменений при неврологическом и общесоматическом исследовании, необходимости в последующем параклиническом тестировании нет. Однако в ряде случаев для исключения вторичного (симптоматического) характера головной боли пациенту может потребоваться то или иное дополнительное обследование. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies EFNS) нейрови-



зуализация в случаях рецидивирующих головных болей требуется лишь в некоторых случаях: атипичные характеристики головной боли, наличие эпилептических припадков, наличие неврологических жалоб или признаков, наличие в анамнезе указаний на вирус иммунодефицита человека, онкологическое заболевание или нейрофиброматоз [12].

Для идентификации ГБН особое практическое значение имеет исследование перикраниальных мышц. Мануальная пальпация перикраниальной мускулатуры имеет большую клиническую ценность, однако в рутинной клинической практике, к сожалению, используется крайне редко. Между тем при пальпации мышц скальпа у пациентов с ГБН, как правило, обнаруживаются изменения, которые важны как для понимания происхождения собственно боли при ГБН, так и для выбора тактики ее лечения. Многие пациенты, страдающие ГБН, не находят связи между болью в голове и напряжением в мышцах шеи, плеч, повышенной чувствительностью этих зон к боли при мануальной пальпации, несмотря на то, что активные жалобы на эти расстройства присутствуют у половины пациентов [13]. Эта боль и напряжение перикраниальных мышц часто рассматриваются пациентами как самостоятельная проблема и поэтому служат поводом для дополнительного лечения анальгетиками независимо от течения головных болей.

В соответствии с принципами МКГБ диагноз ГБН в основном базируется на клинических признаках и анамнестических данных, а напряжение

перикраниальных мышц рассматривается как факультативный критерий диагностики ГБН. При этом клинико-экспериментальные исследования показывают практически облигатное участие мышечного фактора в патогенезе ГБН [14, 15]. Так, при раздражении перикраниальных мышц у пациентов с ГБН показано наличие характерного паттерна снижения порогов боли [16], что свидетельствует о наличии феномена центральной сенситизации [15] как основного механизма формирования хронической боли. Между тем другие часто используемые показатели, такие как наличие триггерных точек, отраженный болевой паттерн, уровень мышечной активности и объем движений, показывают спорные результаты [14]. Специальные исследования роли мышечных факторов показывают более сложные формы активации мышечной системы в патофизиологии ГБН [17]. В отличие от здоровых лиц основные изменения в мышечной системе при ГБН связаны со значительным снижением моторной производительности при выполнении целевых заданий, направленных на активное участие шейного отдела позвоночника [18]. Нарушение эффективности моторной деятельности предполагает, что в основе лежат изменения афферентного потока из цервикальных мышц, что возможно связано с наличием болевого синдрома [1, 19]. Ощущение боли в голове может быть результатом суммации ноцицептивных потоков из краниальных и экстракраниальных структур, конвергирующих в нейронах тригеминального каудального ядра. Усиление периферического ноцицептивного пото-

ка ответственно за развитие центральной сенситизации и нарушение центральных механизмов обработки болевых сигналов, что создает условия для формирования персистирующих ГБН [12].

При проведении дифференциального диагноза ГБН, прежде всего, следует разграничивать ее с мигренью, цервикогенной головной болью, а также некоторыми симптоматическими формами, среди которых наиболее частой является медикаментозно-индуцированная головная боль [13, 20–22].

Принципы лечения головной боли напряжения

Лечение ГБН предполагает два основных направления: профилактическое (превентивное) курсовое лечение и симптоматическая терапия (купирование приступа головной боли). Купирующая терапия преследует цель быстро и эффективно подавить или облегчить боль и обеспечить пациенту восстановление функционирования. Цель превентивного лечения — минимизировать число приступов головной боли. Когда требуется превентивная терапия, она назначается одновременно с симптоматической.

Среди фармакологических средств профилактики ГБН наиболее часто используемым средством является амитриптилин в дозе 75–150 мг/день [23]. В нескольких исследованиях показана эффективность агониста α -адренорецепторов тизанидина в дозе до 18 мг/день [24].

Купирование приступа ГБН традиционно основывается на применении безрецептурных анальгетиков, которые пациент чаще всего принимает самостоятельно, что делает невозможным для врача мониторингирование эффектов лечения. Именно по этой причине безопасность применяемого анальгетика является его приоритетным качеством.

Хорошо изучены при ГБН эффекты применения ацетилсалициловой кислоты [25]. Комбинированные средства, содержащие простые анальгетики и кофеин, также эффективны. По данным рандомизированных контролируемых исследований ацетаминофен также более эффективен, чем плацебо, но уступает по эффективности другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [26]. НПВП традиционно рассматриваются как средства выбора для купирования эпизодов ГБН, поскольку они подавляют активность провоспалительных пептидов, ответственных за механизмы генерации боли [15]. Среди класса НПВП наиболее

НОВИНКА

15 МИНУТ



Новый Нурофен Экспресс Форте:

- **БЫСТРЫЙ¹**
Начинает действовать уже через 15 минут
- **ЭФФЕКТИВНЫЙ²**
Содержит 400 мг ибупрофена в одной капсуле с жидким центром
- **БЕЗОПАСНЫЙ³**
Обладает наиболее благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими НПВП



¹ Инструкция по медицинскому применению: После приема препарата натошак, ибупрофен обнаруживается в плазме крови через 15 минут. ² Moore A, et al. Pain. 2013 ³ Henry D. et al., Int J Clin Pract Suppl, 2003
Фармакотерапевтическая группа: НПВП. Рег. удостоверение: №ЛСР - 005587/10. OAS 000312. Дата материала: декабрь 2014.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

изученным средством для симптоматического лечения ГБН является ибупрофен [4, 25, 27, 28]. В сравнительном исследовании В. Packman с соавт. [29] сравнивали эффективность ибупрофена в дозе 400 мг с парацетамолом в дозе 1000 мг для лечения ГБН. По основным показателям эффективности ибупрофен достоверно превосходил как плацебо, так и парацетамол (рис.).

Учитывая тот факт, что доля лиц с ГБН, которые прибегают к самостоятельному купированию головных болей, весьма высока, появилась необходимость в выработке рекомендаций для оптимизации самостоятельного лечения головной боли. Совместными усилиями обществ головной боли Германии, Австрии и Швеции были опубликованы рекомендации для самолечения ГБН и мигрени, которые адресованы врачам общей практики, фармацевтам и пациентам с головными болями [30]. Согласно этим рекомендациям при ГБН следует применять следующие лекарственные средства: фиксированные дозы комбинаций ацетаминофена, ацетилсалициловой кислоты и кофеина, ацетаминофена и кофеина, а также монотерапию с применением ибупрофена, ацетилсалициловой кислоты или диклофенака [30].

Когда пациента с головной болью напряжения необходимо направлять к специалисту? Направление к специалисту является обязательным, прежде всего, в тех случаях, когда не до конца ясен диагноз или когда не удается получить ожидаемый ответ на терапию. Пациенты, у которых наблюдается тенденция к частому и неконтрольному приему анальгетиков, находятся в зоне риска развития медикаментозно-индуцированной головной боли, что также требует обязательного привлечения невролога для осуществления процедуры отмены абзусного препарата [31, 32]. Большая часть пациентов может прибегать к самостоятельному лечению приступов головной боли при соблюдении некоторых обязательных условий: корректный диагноз ГБН, выставленный врачом, применение наиболее безопасных и эффективных препаратов, изученных в специальных исследованиях. ■

Литература

1. Stovner L.J., Hagen K., Jensen R., Katsarava Z., Lipton R.B., Scher A.I., Steiner T.J., Zwart J.A. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide // *Cephalalgia*. 2007; 27: 193–210.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // *Cephalalgia Int J Headache*. 2013, 33 (9): 629–808.
3. Atlas of Headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting the Burden. 2011.
4. Rasmussen B.K. Epidemiology of Headache // *Cephalalgia*. 1995; 15: 45–68.
5. Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G., Yakhno N., Steiner T.J. and On behalf of Lifting the Burden. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey // *Cephalalgia*. 2012; 32: 373.
6. Ziegler D.K. Headache. Public health problem // *Neurol Clin*. 1990; 8: 781–791.
7. Latinovic R., Gulliford M., Ridsdale L. Headache and migraine in primary care: consultation, prescription, and referral rates in a large population // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 385–387.
8. Kernick D., Stapley S., Hamilton W. GPs' classification of headache: is primary headache underdiagnosed? // *British Journal of General Practice*. 2008; 58: 102–104.
9. Тарасова С. В., Амелин А. В., Скоромец А. А. Распространенность и выявляемость первичных и симптоматических форм хронической ежедневной головной боли // *Казанский мед. журнал*. 2008; 4; 89: 427–431.
10. Сергеев А. В. Головная боль напряжения: современное состояние проблемы // *ПМЖ*. 2014; 22.
11. Holroyd K.A., Stensland M., Lipchik G.L., Hill K.R., O'Donnell F.S., Cordingley G. Psychosocial correlates and impact of chronic tension-type headaches // *Headache*. 2000; 40: 3–16.
12. Loder E., Rizzoli P. Tension-type headache // *BMJ*. 2008; 336: 88–92.
13. Табеева Г. Р., Табеева Г. Р. Головная боль напряжения: от клинического многообразия к приоритетам терапии // *Врач*. 2014; 9: 17–24.
14. Abboud J., Marchand A.A., Sorra K., Descarreaux M. Musculoskeletal physical outcome measures in individuals with tension-type headache: A scoping review // *Cephalalgia*. 2013, 33: 1319–1336.
15. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache—possible pathophysiological mechanisms // *Cephalalgia*. 2000, 20: 486–508.
16. Bendtsen L., Jensen R. Tension-type headache // *Neurol Clin*. 2009, 27: 525–535.
17. Marchand A.A., Cantin V., Murphy B., Stern P., Descarreaux M. Is performance in oriented head movements altered in patients with tension type headache? // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014, 15: 179.
18. Lee H. Y., Wang J. D., Yao G., Wang S. F. Association between cervicocephalic kinesthetic sensibility and frequency of subclinical neck pain // *Man Ther*. 2008, 13: 419–425.
19. Bryans R., Descarreaux M., Duranleau M., Marcoux H., Potter B., Ruegg R., Shaw L., Watkin R., White E. Evidence-based guidelines for the chiropractic treatment of adults with headache // *J Manipulative Physiol Ther*. 2011, 34: 274–289.
20. Табеева Г. Р. Цервикалгии, цервикра-ниалгии, цервикогенные головные боли // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014; 2: 90–96.
21. Dodick D., Freitag F. Evidence-based understanding of medication overuse headache: clinical implications // *Headache*. 2006; 46 (suppl 4): S202–11.
22. Malik S. N., Hopkins M., Young W. B., Silberstein S. D. Acute migraine treatment: patterns of use and satisfaction in a clinical population // *Headache*. 2006, May; 46 (5): 773–780.
23. Bendtsen L., Jensen R. Amitriptyline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache // *Cephalalgia*. 2000; 20: 603–610.
24. Fogelholm R., Murros K. Tizanidine in chronic tension-type headache: a placebo controlled double-blind cross-over study // *Headache*. 1992; 32: 509–513.
25. Steiner T.J., Lange R., Voelker M. Aspirin in episodic tension-type headache: placebo-controlled dose-ranging comparison with paracetamol // *Cephalalgia*. 2003; 23: 59–66.
26. Freitag F. Managing and treating tension-type headache // *Med Clin North Am*. 2013, 97: 281–292.
27. Moore R.A., Derry S., Wiffen P.J., Straube S., Aldington D.J. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions // See comment in PubMed Commons below *Eur J Pain*. 2014, Dec 22.
28. Moore R.A., Straube S., Ireson-Paine J., Wiffen P.J. Faster, higher, stronger? Evidence for formulation and efficacy for ibuprofen in acute pain // *Pain*. 2014, Jan; 155 (1): 14–21.
29. Packman B., Packman E., Doyle G., Cooper S., Ashraf E., Koronkiewicz K., Jayawardena S. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache // *J Headache*. 2000; 40 (7): 561–567.
30. Haag G., Diener H.-C., May A., Meyer C., Morck H., Straube A., Wessely P., Evers S. Self-medication of migraine and tension-type headache: summary of the evidence-based recommendations of the Deutsche Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), the Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), the Österreichische Kopfschmerzgesellschaft (OKSG) and the Schweizerische Kopfwehgesellschaft (SKG) // *J Headache Pain*. 2011, 12: 201–217.
31. Lyngberg A. C., Rasmussen B. K., Jorgensen T., Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study // *Neurology*. 2005; 65: 580–585.
32. Oliveira D. R., Leite A. A., Rocha-Filho P. A. S. Which Patients With Headache Do Not Seek Medical Attention? // *Headache*. 2011; 51: 1279–1284.
33. Edmeads J., Findlay H., Tugwell P., Pryse-Phillips W., Nelson R. F., Murray T. J. Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use: A Canadian population survey // *Can J Neurol Sci*. 1993; 20: 131–137.

Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии:

«Меньше слов, больше дела!». Новосибирск, 11 декабря 2014 г.

Р. С. Козлов*¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Гудкова**

Л. Н. Игишева***, доктор медицинских наук, профессор

И. И. Климова****, доктор медицинских наук, профессор

Л. М. Куделя#, доктор медицинских наук, профессор

Р. Н. Лучинина##, кандидат медицинских наук

Ф. К. Манеров***, доктор медицинских наук, профессор

Ю. С. Пинегина#, кандидат медицинских наук, доцент

Т. А. Протасова&

Н. И. Романенко&&, кандидат медицинских наук

А. В. Теплов&&&, кандидат медицинских наук

О. В. Тобышкіна&&&&, доктор медицинских наук, профессор

Г. М. Филиппова@

Н. И. Хохлова#, кандидат медицинских наук, доцент

Г. М. Чернявская@@, доктор медицинских наук, профессор

* **ГБОУ ВПО СГМА МЗ РФ, Смоленск**

** **ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск**

*** **ГБОУ ВПО КеМГМА МЗ РФ, Кемерово**

**** **ГБОУ ДПО НГИУВ МЗ РФ, Новокузнецк**

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

ФГБУ СибФНКи ФМБА России, Северская областная клиническая больница, Северск

& **ГАЗУЗ КОКБ, Кемерово**

&& **МБУЗ ГДКБ СМП № 3, Новосибирск**

&&& **ГБУЗ КО «Областной клинический госпиталь ветеранов войн», Кемерово**

&&&& **КГБУЗ АКОД, Барнаул**

@ **КГБУЗ «Городская больница № 12», Барнаул**

@@ **ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, Томск**

Резюме. 11 декабря 2014 года в г. Новосибирск под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялся Саммит специалистов по антимикробной терапии, прошедший под лозунгом «Меньше слов, больше дела!». Основной темой заседания стало обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антибактериальных препаратов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей. В резолюции суммированы основные мнения участников саммита.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, внебольничные инфекции дыхательных путей, бета-лактамы, макролиды, фторхинолоны.

Abstract. Inter-regional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC) hosted a summit of experts on antimicrobial therapy in Novosibirsk. Summit was held under the slogan «Less words, more action!» in December 11, 2014. The main aim of the meeting was to discuss a range of issues relating to the prevalence of bacterial infections, difficulties in microbiological diagnostics, current situation of antimicrobial resistance and prospects of usage of different classes of antibacterial drugs in the treatment of community-acquired respiratory tract infections. This document summarizes opinions of the Summit participants.

Keywords: antibiotic resistance, community-acquired respiratory tract infections, beta-lactams, macrolides, fluoroquinolones.

Несмотря на потрясающий прогресс в медицине, интенсивность открытия и разработки новых антимикробных препаратов за последние 30 лет значительно снизилась. Американское

общество по борьбе с инфекционными болезнями в своем докладе от 2004 г. сообщило, что за период 1998–2002 гг. количество одобренных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) новых антибиотиков уменьшилось на 56% в сравнении с периодом 1983–1987 гг.

¹ Контактная информация: Roman.Kozlov@antibiotic.ru

Во втором квартале 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization, WHO) опубликовала отчет об антибиотикорезистентности в мире. Это один из первых детальных докладов за последние 30 лет, касающийся столь актуальной глобальной проблемы. В нем проанализированы данные из 114 стран, в т. ч. России, на основании которых сделан вывод о том, что резистентность к антибиотикам на сегодняшний день отмечается уже во всех странах независимо от уровня их благосостояния и экономического развития. Российская Федерация в 2014 г. со своей стороны стала инициатором подписания документа, в котором закреплено, что оценка ситуации с антибиотикорезистентностью в стране является национальным приоритетом.

Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой терапии клиницисты вынуждены использовать альтернативные антибактериальные препараты, которые часто характеризуются более высокой стоимостью и худшим профилем безопасности. В связи с этим с каждым годом все более и более актуальным становится рациональное использование имеющихся антимикробных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных патогенов. Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических антибактериальных препаратов могут нанести непоправимый вред практическому здравоохранению, поскольку политика рациональной антибактериальной терапии затрагивает практически все области современной медицины.

У ведущих специалистов, определяющих политику антибактериальной терапии в регионе, не всегда есть возможность прямого выхода со своими предложениями к регулирующим органам, в частности, к Министерству здравоохранения Российской Федерации. Поэтому было решено отойти от обычного формата конференции и провести Саммит специалистов по антибактериальной терапии. Первый саммит был успешно проведен в Самаре, позднее состоялись саммиты в Екатеринбурге и Санкт-Петербурге.

11 декабря 2014 г. в Новосибирске под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялся очередной региональный Саммит специалистов по антимикробной терапии, прошедший под лозунгом «Меньше слов, больше дела!».

Основной темой заседания стало обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антибактериальных препаратов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей как на амбулаторном этапе, так и в стационаре.

Также рассматривались вопросы разумного разделения ответственности врача и пациента при назначении антимикробных препаратов. В связи с этим не осталась без внимания и такая важная тема, как нежелательные явления при применении лекарственных средств. Участники саммита обменялись мнениями в отношении эффективности и безопасности различных оригинальных и генерических антибактериальных препаратов.

Кроме того, подробно были рассмотрены вопросы эмпирической монотерапии и комбинированной терапии бактериальных инфекций на амбулаторном и госпитальном этапе. В процессе дискуссии обсуждались критерии для выбора и назначения бета-лактамов, макролидов или фторхинолонов при лечении инфекций дыхательных путей. Всеми участниками была подчеркнута важность обучения врачей терапевтов и врачей общей практики основам рационального выбора и назначения антимикробных препаратов.

Открывая саммит, профессор Р.С. Козлов выступил с сообщением на тему антибиотикорезистентности основных респираторных патогенов и безопасности применения антимикробных препаратов.

В докладе было подчеркнуто, что для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются три основных класса антимикробных препаратов — бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие вышеперечисленные группы антибиотиков не пополнились новыми препаратами. Однако большинство широко используемых представителей каждой из указанных групп сохраняют свою активность в отношении большинства патогенов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Общеизвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Так, в США от 28% до 35% штаммов пневмококка являются резистентными к макролидам, а наибольшая распространенность штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, характерна для Азиатского региона.

В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *S. pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, нечувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину — 6,3%. В первом квартале 2015 года будут опубликованы результаты проспективного исследования ПеГАС с обновленными данными о состоянии антибиотикорезистентности в РФ.

По данным проспективных исследований, доля штаммов *S. pyogenes*, нечувствительных к кларитромицину, в России не превышает 0,6%. Что касается *H. influenzae*, то, по российским данным, наиболее высокая частота устойчивости отмечается к ко-тримоксазолу (24,1%). В РФ практически не встречаются штаммы гемофильной палочки, которые продуцируют бета-лактамазы. Поэтому при инфекциях, вызванных *H. influenzae*, не всегда оправдано назначение ингибиторозащитных пенициллинов. Также в таких случаях можно использовать макролиды и фторхинолоны. Но стоит помнить, что только два макролида обладают клинически значимой активностью в отношении гемофильной палочки — это азитромицин и кларитромицин.

Нечувствительность к амоксициллину составляет не более 1,2%. Не выявлено штаммов, резистентных к цефтриаксону, азитромицину и кларитромицину. *M. catarrhalis* в большинстве случаев продуцирует бета-лактамазы, что диктует необходимость использования защищенных пенициллинов, современных макролидов или респираторных фторхинолонов.

В лечении респираторных инфекций наибольшее значение среди группы макролидов принадлежит «новым макролидам». Типичный представитель этой группы — кларитромицин активен в отношении большинства актуальных возбудителей, вызывающих бактериальный тонзиллофарингит, острый средний отит и риносинусит. В многочисленных сравнительных исследованиях он показал высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспорином и фторхинолоном. Кроме того, имеется многолетний опыт успешного применения кларитромицина в составе эрадикационных схем для лечения пациентов с хеликобактерной инфекцией. Таким образом, кларитромицин может быть использован как препарат выбора для лечения инфекций респираторного тракта и хеликобактерной инфекции.

Эффективность кларитромицина при лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в большом количестве клинических исследований. Кларитромицин доказал свою эффективность и при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Проведенные сравнительные исследования доказали равноценную эффективность комбинированного режима антибактериальной терапии (цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП. При лечении таких больных одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации бета-лактама и макролида позволяет уменьшить летальность у пациентов с тяжелой ВП.

В целом широко используемые в амбулаторной практике современные антимикробные препараты при рациональном применении обладают хорошим профилем безопасности (за исключением хлорамфеникола). Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций (НЛР), свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотик-ассоциированная диарея, встречаются крайне редко. НЛР при приеме макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют собой изменения функции различных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения лечения макролидами. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

Профессор Р. С. Козлов также отметил, что в последние годы резко возросла поддержка со стороны органов исполнительной и законодательной власти, а также Министерства здравоохранения Российской Федерации исследований, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности. Так, например, Экспертный совет по здравоохранению при Комитете по социальной политике Совета Федерации активно занимается

разработкой стратегических направлений по данной проблеме. Проведение саммитов подобного формата позволит оформить и консолидировать мнение ведущих специалистов во всех регионах РФ и донести наши идеи до Министерства здравоохранения и Правительства РФ.

После завершения доклада дискуссия продолжилась. В саммите приняли участие специалисты из целого ряда крупных городов: Новосибирск, Кемерово, Новокузнецк, Томск, Барнаул. Поэтому одной из первых тем для обсуждения стала эпидемиологическая ситуация в регионах.

В 2013 году в Новосибирской области была отмечена тенденция к увеличению количества заболевших внебольничной пневмонией. В абсолютных цифрах число больных пневмониями среди взрослых составило 8000, а ранее не превышало 6000 в год. Около 50% больных имели сопутствующую патологию: ХОБЛ, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания. При этом в 2013 году среди больных ВП была зарегистрирована меньшая летальность — 3,9%. Особенностью в этой группе заболевших было позднее обращение за медицинской помощью и длительное ведение больных на амбулаторном этапе как пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией. В Новосибирской области с 2001 г. все стационары сообщают о случаях тяжелых ВП, а сотрудники Новосибирской областной клинической больницы участвуют в консультировании данной категории пациентов. Что касается эмпирической антибактериальной терапии пациентов с ВП, то чаще всего им назначается комбинация бета-лактама и современного макролида (азитромицина или кларитромицина) внутривенно с учетом тяжести состояния. Что касается ситуации с муковисцидозом, то в связи с внедрением неонатального скрининга значительно увеличилось количество больных с данной патологией. У этой категории пациентов одной из главных проблем является обострение бронхолегочной инфекции, вызванной полирезистентной *P. aeruginosa* или *B. cepacia*, что зачастую требует одновременного использования ингаляционного и внутривенного пути введения антибиотиков.

В Кемеровской области заболеваемость пневмониями у детей за последние 10 лет увеличилась с 2 до 6 на 1000 населения, что связано с улучшением диагностики данной патологии. Кроме того, в области организовано отделение неотложной педиатрии, где происходит первичная диагностика и определение тактики ведения пациентов. За счет такой структуры постепенно удалось уменьшить количество случаев осложненного течения, в т. ч. среди детей с заболеваниями органов дыхания. Одним из стандартов ведения пациентов в отделении реанимации, в т. ч. реанимации для новорожденных, было принято решение при ухудшении состояния, подозрении на бактериемию и сепсис исследовать гемокультуру. Для этого используются автоматические анализаторы для гемокультур и только коммерческие питательные среды. За счет отлаженной работы микробиологической лаборатории удается достаточно быстро установить этиологический диагноз. Не менее остро стоит вопрос лечения ВИЧ-инфицированных детей, которых в Кемеровской области на сегодняшний день около 1000. У пациентов с иммунодефицитами возрас-

тает риск грибковых инфекций, поэтому работа микробиологической лаборатории организовывалась с учетом возможности выделения грибковой микрофлоры, что успешно делается, и пациенты получают этиотропное лечение.

Участники саммита, среди которых были и клинические микробиологи, во время обсуждения отметили, что в России, к сожалению, все еще нет главного внештатного клинического микробиолога, который мог бы уделять большую часть времени организации работы именно микробиологической службы. Но одним из важных достижений последних лет является то, что рабочая группа главного внештатного специалиста по лабораторной диагностике выбрала для представления на обсуждении в Минздрав РФ именно рекомендации по определению чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Этот выбор еще раз подчеркивает актуальность проблемы.

Кроме того, был поднят вопрос необходимости централизации микробиологических лабораторий. Например, в Томской ОКБ клинический микробиолог принимает активное участие в консультировании больных, особенно в отделениях реанимации. Помогает лечащему доктору в выборе метода диагностики, локуса для забора материала и времени назначения исследования. По мнению Л. В. Гудковой, заведующей бактериологической лабораторией Томской областной клинической больницы, существуют определенные риски в централизации микробиологической службы и создании референсных лабораторий. Один из рисков — большая загруженность таких лабораторий и увеличение срока получения результата исследования. Были высказаны и другие мнения. Например, часть лабораторий выдает результаты в течение 10 дней и более, что не всегда удобно, особенно на амбулаторном этапе и при диагностике инфекций у тяжелых больных. Одним из возможных вариантов уменьшения сроков диагностики при сохранении приемлемого качества является централизация микробиологических исследований (проведение исследований на базе крупной центральной лаборатории). В результате обсуждения участники пришли к единогласному мнению, что в крупных городах действительно требуется создание центральной референсной лаборатории, возможно, на базе крупного стационара. Такая лаборатория могла бы заниматься обучением сотрудников всех микробиологических лабораторий в регионе, обучением докторов и медсестер правилам забора материалов для микробиологических исследований, анализом региональных тенденций резистентности микроорганизмов, диагностикой трудноидентифицируемых штаммов, качественной и быстрой этиологической диагностикой инфекций у тяжелых больных и др.

Все участники подчеркнули, что для оценки текущей ситуации с антибиотикорезистентностью в регионах необходим регулярный микробиологический мониторинг. Профессор Р. С. Козлов отметил, что в этом направлении ведется большая работа. Так, в НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России начата реализация проекта по мониторингу антибиотикорезистентности с соз-

данием регулярно обновляемой карты антибиотикорезистентности в России. Для этого будет выбран целый ряд локальных микробиологических лабораторий в регионах. Один из главных критериев выбора — регулярный контроль работы лабораторий за счет системы внешней оценки качества. Реализация этого проекта позволит получать проспективные данные об антибиотикорезистентности в очень короткие сроки. Кроме того, в 2015 г. МАКМАХ планирует начать внедрение программы по улучшению осведомленности населения о применении антибактериальных препаратов.

При обсуждении перспектив использования различных классов антибактериальных препаратов в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей участники саммита отметили, что в современных условиях при лечении респираторных инфекций как в стационаре, так и в амбулаторных условиях современные макролиды используются наряду с аминопенициллинами. Также была затронута важная тема выбора стартовой антибактериальной терапии респираторных инфекций. Существует мнение, что препаратами выбора при лечении респираторных инфекций должны быть бета-лактамы антибиотиков (например, пенициллины или цефалоспорины), а современные макролиды и фторхинолоны назначаются только при непереносимости бета-лактамов или пациентам с факторами риска/более тяжелым течением заболевания. Нередко используется условное деление антимикробных препаратов на средства первого выбора и альтернативы. При этом доктора не всегда уточняют у больного факт предшествующей антибактериальной терапии. Например, если пациент принимал бета-лактамный антибиотик в течение предшествующего месяца, в такой ситуации необходимо назначение современного макролида и наоборот. Кроме того, согласно современным представлениям, в случае, если пациенту в предшествующие 30 дней назначался 14- или 15-членный макролид, нет смысла в назначении любого 16-членного макролида, например, джозамицина. Участники совещания подтвердили, что основополагающим правилом для всех докторов, занимающихся лечением инфекций, должен стать тщательный сбор анамнеза с указанием предшествующей антибактериальной терапии в медицинской документации.

Во время обсуждения вопроса возможного разделения ответственности при назначении антибиотиков большинство участников высказали мнение, что несут полную ответственность в случае назначения лечения пациентам и информируют своих больных о способе применения, длительности терапии и возможных нежелательных реакциях при приеме антибиотиков. Участники дискуссии отметили, что растет информированность пациентов об инфекционных заболеваниях и методах их лечения, это накладывает дополнительную ответственность на врача. Что в свою очередь создает дополнительный стимул для непрерывного обучения. При этом одним из способов уменьшения рисков для доктора является четкое соблюдение актуальной инструкции по медицинскому применению: применение препаратов только по показаниям, соблюдение доз (суточных и курсовых) и длительности лечения.

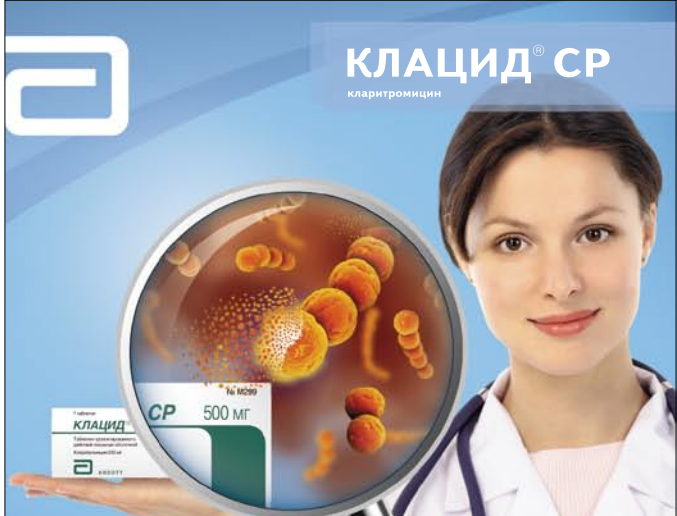
Любой доктор в своей ежедневной практике сталкивается с НЛР. Большинство участников саммита подтвердили,

что НЛР при применении лекарственных средств являются неизбежным явлением и должны учитываться при назначении того или иного препарата. В целом, качественные антибактериальные препараты, назначенные доктором в соответствующих дозах и по показаниям в соответствии с инструкцией, характеризуются благоприятным профилем безопасности. Необходимо избавляться от мифов о гепато- и кардиотоксичности широко используемых антибактериальных препаратов, иначе мы можем потерять целый класс антибактериальных препаратов и получить высокие уровни резистентности к другим классам антибиотиков, которые будут назначаться чаще.

Всеми участниками саммита было отмечено, что несмотря на то, что генерические препараты являются важным инструментом снижения общих затрат здравоохранения, по целому ряду из них отсутствуют адекватные исследования эффективности и безопасности по сравнению с оригинальными препаратами. Несколько исследований, проведенных в РФ, продемонстрировали наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде «псевдогенериков», что потенциально может приводить не только к снижению эффективности терапии у конкретного пациента, но и к более быстрому росту резистентности к целому классу антибиотиков. В настоящее время рассматривается возможность внесения поправок к Федеральному закону № 61. Согласно предложенным поправкам для регистрации новых генериков необходимо будет проводить исследования биоэквивалентности регистрируемого генерика по сравнению с оригинальным препаратом, а не любым уже зарегистрированным генериком, как зачастую делали ранее. Некоторые участники саммита поделились мнением, что встречались в своей практике со случаями терапевтической неэффективности генериков при лечении пациентов с внебольничной пневмонией. При лечении тяжелых и жизнеугрожающих инфекций многие доктора предпочли бы назначать только высококачественные препараты. Профессор Р. С. Козлов особенно подчеркнул, что при лечении инфекций антибиотик должен быть или оригинальным, или качественным генериком, терапевтически эквивалентным оригинальному препарату.

Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что бета-лактамы, современные макролиды и респираторные фторхинолоны сохраняют свое место в лечении внебольничных бактериальных инфекций. Профиль резистентности основных возбудителей амбулаторных инфекций свидетельствует о возможности использования «новых макролидов» в качестве препаратов выбора при лечении данных инфекций. Более чем 20-летний успешный опыт безопасного применения кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать его для терапии различных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией. Нежелательные лекарственные реакции при применении современных антимикробных препаратов при правильном режиме дозирования и пути введения, а также соблюдении пациентом правил приема, в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны различных органов и систем, являются обратимыми и самостоятельно разрешаются после завершения лечения. ■



КЛАЦИД® СР

кларитромицин

Клацид® СР — быстрое достижение максимальных концентраций в очаге инфекции, вызванной внеклеточными и внутриклеточными возбудителями^{1,2}

КЛАЦИД® СР
МНН: кларитромицин
Регистрационный номер: П N015763/01
Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами: инфекции нижних дыхательных путей (такие, как бронхит, пневмония); инфекции верхних 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 кларитромицину, другим компонентам препарата и к другим макролидам; тяжелая почечная недостаточность — креатинин (СК) менее 30 мл/мин; одновременный прием кларитромицина со следующими препаратами: астемисол, цизаприл, пимозид, терфенадин; одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин; одновременный прием кларитромицина с мидоazolамом для перорального применения; пациенты с наличием в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа «пиретра»; пациенты с гипокалиемией (риск удлинения интервала QT); пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью, протекающей одновременно с печеночной недостаточностью; одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМ-КоА-редуктазы (статины), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симvastин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз; одновременный прием кларитромицина с колхицином у пациентов с нарушенной функцией печени или почек; пациенты с холестазической желтухой/гепатитом в анамнезе, развивавшейся при применении кларитромицина, непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции (глюкозо-галактозная непереносимость); период грудного вскармливания, дети до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** почечная недостаточность средней степени тяжести; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени; миастения гравис (возможно усиление синдрома); одновременный прием кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпролазол, триазолам, мидоazolам для внутривенного применения; одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4, например, карбамазепин, цислазепин, цилостазол, дигоксин, дисопирамид, метилпреднизолон, омега-3, непрямыми антикоагулянтами (например, варфарин), хинидин, рифабутин, сифенафил, таролатин, вибратин; одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампин, феноитон, карбамазепин, фенобарбитал, звероной продвигательный, одновременный прием с блокаторами «медленных» кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем); пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипотонией, выраженной брадикардией (менее 50 уд./мин), а также пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол); **Беременность. Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** безопасность использования кларитромицина во время беременности и лактации не установлена. Применение при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае отсутствия альтернативной терапии, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Кларитромицин выводится вместе с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь. Таблетки КЛАЦИД® СР не разжевывать и не разламывать, их необходимо проглатывать целиком. Взрослым и детям старше 12 лет — по 1 таблетке (500 мг) 1 раз в день во время еды. При тяжелой инфекции дозу увеличивают до 2 таблеток (1000 мг) 1 раз в день во время еды. Обычная продолжительность лечения от 5 до 14 дней. Исключение составляют амбулаторная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до 14 дней. Нарушения функции почек: у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СК менее 30 мл/мин) применение препарата КЛАЦИД® СР противопоказано. У пациентов с нарушением функции почек средней степени (СК от 30 до 60 мл/мин) дозу препарата уменьшают вдвое, максимальная суточная доза составляет 500 мг (1 таблетка). **Побочные действия:** сыпь, головная боль, бессонница; интенсивное потовыделение; диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота; дисгевзия, извращение вкуса; вазодилатация; отклонение в печеночной пробе. **Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Переходимость:** симптомы: при большой дозе кларитромицина может вызвать симптомы нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из желудочно-кишечного тракта (промывание желудка, прием активированного угля и др.) и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампин, феноитон, карбамазепин, фенобарбитал, звероной продвигательный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови: в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция дозы или переход на альтернативное лечение: эфавиренз, невалтеин, рифампин, рифабутин, рифапентин, эритроин, фульвазон, ритонавир, пероральные гипогликемические средства/инсулин (рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы). Антиаритмические препараты (хинидин и дисопирамид): возможно возникновение желудочковой тахикардии типа «пиретра» при совместном применении кларитромицина и хинидина или дисопирамида. Взаимодействие, обусловленное CYP3A4: совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A4, и препаратов, переносимых метаболизмом изоферментом CYP3A4, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентрации, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Ингибиторы ГМ-КоА-редуктазы (статины): в случае необходимости совместного приема, рекомендуется принимать наименьшую дозу, независимо от метаболизма изоферментом CYP3A4 (например, флувастатин). Непрямые антикоагулянты: при совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличением МНО и протромбинового времени. **Полная информация по взаимодействию с лекарственными препаратами представлена в инструкции по применению.** Длительный прием антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличением устойчивости к антибиотикам бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию. При применении кларитромицина сообщалось о случаях печеночной дисфункции (повышение активности печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестазический гепатит и желтуха или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанные с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином. При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови. При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в том числе кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту *C. difficile*. Псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, необходимо поддерживать у всех пациентов, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков. Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), тяжелой сердечной недостаточностью, гипотонией, выраженной брадикардией (менее 50 уд./мин), а также при одновременном применении с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол). При данных состояниях и при одновременном приеме препарата с эти препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет удлинения интервала QT. Возможное развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линколин и клиндамины. Учитывая растущую резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При тяжелой пневмонии кларитромицин не следует применять в сочетании с соответствующими антибиотиками: цефалоспорином и пенициллином легкой и средней степени тяжести чаще всего вводят. *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность. Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных *Corynebacterium jeikeium* (эритразма), заболеваниях асептического и септического характера, а также в тех случаях, когда нельзя применять пенициллины. В случае появления острой реакции гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), пурпура Шелленга-Еноха, необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию. У пациентов, принимающих кларитромицин, сообщалось об усилении симптомов. В случае совместного приема с варфарин, клопидогрел или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомотивных реакций:** данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности отсутствуют. Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.**

ИМТ от 10.02.2014

1. Fraschini F, Scaglione F, et al. The diffusion of clarithromycin and roxithromycin into nasal mucosa, tonsil and lung in humans. *Antimicrob Chemother* 1997; 42: 1541-1545.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата КЛАЦИД® СР таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг от 10.02.2014

ООО «366Т ЛабОраториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16 а,
строение 1, бизнес-центр «Метрополис»,
тел: (495) 258-4280, факс: (495) 258-4281
www.abbot-russia.ru

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д.

РЕКЛАМА
RUUS100312
от 25.03.2014

Abbott
A Promise for Life

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Неотложное акушерство	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	24.03–06.04	0,5 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	07.04–06.05	1 мес
Рефлексотерапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нелекарственных методов лечения и клинической физиологии, Москва	Врачи-рефлексотерапевты	18.03–28.04	1,5 мес
Дерматоонкология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	13.04–13.05	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	13.04–27.05	1,5 мес
Фармакотерапия в гастроэнтерологии	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.04–05.05	1 мес
Основные аспекты диагностики и лечения кожных и венерических болезней	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.04–28.04	1 мес
Анестезиология и реаниматология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	06.04–30.04	1 мес
Анестезиология и реаниматология (сертификационный цикл)	РНИМУ, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	16.03–10.04	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Кардиологи	24.02–19.06	4 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	02.04–29.04	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Дерматовенерологи	11.03–07.04	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии т/ф, Москва	Диетологи	02.04–29.04	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	12.03–08.04	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	10.04–08.05	1 мес

По техническим причинам в № 1 2015 была допущена ошибка. На стр. 56 следует читать: Т. В. Отпущенникова, кандидат медицинских наук. Редакция приносит свои извинения.

КАЛЬЦЕМИН Больше, чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний^{1,2}.

Краткая инструкция по применению препарата Кальцемин.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания.

Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН: мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью. Возможно назначение препарата *Кальцемин* при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком.

Применение при нарушениях функции почек. Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии.

Применение у детей. Препарат назначают детям старше 5 лет. Особые указания. При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов.

Передозировка. Симптомы: запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе.

Лекарственное взаимодействие. Данные о лекарственном взаимодействии препарата *Кальцемин* не предоставлены.

Условия отпуска из аптек. Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Условия и сроки хранения. Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года. РУП N015890/01 от 30.06.09

Кальцемин: РУ МЗ России П N°015890/01 16.10.2009

Кальцемин Адванс: РУ МЗ России П N°015747/01 26.05.2009

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин Адванс



150 Years
Science For A Better Life*
150 Лет Науки Для Лучшей Жизни

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

**БЫСТРОЕ И БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки**



TEVA

Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | www.teva.ru |
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm |
инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия. необходимо ознакомиться с инструкцией
FIRE-ISOpHarm-AD-270214-MEDIA-271-260215