

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 12 2015

Симпозиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Хронический эндометрит
- Женское бесплодие
- Мастодиния и предменструальный синдром
- Грипп во время беременности
- Репродуктивное здоровье у женщин

Коллоквиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Современная профилактическая медицина
- Врожденная дисфункция коры надпочечников
- Сахарный диабет 2-го типа
- Односторонний паховый и абдоминальный крипторхизм

Страничка педиатра

- Базисная терапия бронхиальной астмы у детей
- Бартонеллез у детей

Актуальная тема

- Отечно-асцитический синдром при циррозе печени
- Неврастения в общей медицинской практике
- Прямые пероральные антикоагулянты
- Осознание болезни у детей
- Купирование боли у пациентов с синдромом раздраженной кишки
- Лекарственная аллергия
- Сепсис

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

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 12 (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	_____ _____ (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 31 декабря 2015 г.

16+

Реклама

Лечащий Врач

№12 декабрь 2015

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Андрей Данилов

КОРРЕКТОР
Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА
Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: pract@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 127254, г. Москва, а/я 42
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

**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. 406,
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 .



ПРЕЗИДЕНТ
Михаил Борисов
ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
Галина Герасина
КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР
Татьяна Филина



Дорогие читатели!

*На пороге самый волшебный и прекрасный, любимый
с детства праздник — Новый Год.*

*Все сотрудники редакции поздравляют вас с этим
праздником и желают вам счастья, здоровья, радости
и как можно больше профессиональных побед.*

До новых встреч в новом году!

*С уважением,
сотрудники журнала «Лечащий Врач»*



Лечащий Врач

Medical Journal

Декабрь 2015, № 12

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Коллоквиум

Colloquium



Достижения, события, факты	6
Achievements, developments, facts	6
Современные методы лечения хронического эндометрита (обзор литературы)/ Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян	8
Modern methods of treatment of chronic endometritis (review)/ E. V. Kozyreva, L. Yu. Davidyan	8
Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей/ Е. Б. Рудакова, Л. Ю. Замаховская	12
Women's infertility and non-specific infections of lower region of genital tracts/ E. B. Rudakova, L. Yu. Zamakhovskaya	12
Мастодиния и предменструальный синдром: есть ли взаимосвязь?/ А. З. Хашукоева, Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, М. З. Дугиева, М. Р. Нариманова, Т. Н. Сухова, В. А. Рощина	15
Mastodynia and pre-menstrual syndrome: is there a correlation?/ A. Z. Khashukoeva, Yu. E. Dobrokhotova, I. Yu. Ilyina, M. Z. Dugieva, M. R. Narimanova, T. N. Sukhova, V. A. Roschina	15
Варианты течения гриппа во время беременности. Современные подходы к диагностике, лечению и акушерская тактика/ В. Н. Кузьмин	20
Variants of influenza course during pregnancy. Modern approaches to the diagnostics, treatment and obstetrical tactics/ V. N. Kuzmin	20
Ретроспективный анализ показателей репродуктивного здоровья у женщин с оперированными яичниками в анамнезе/ И. Т. Говоруха, Д. В. Демина	24
Retrospective analysis of indicators of reproductive health of women with operated ovaries in their anamnesis/ I. T. Govorukha, D. V. Demina	24
Под стекло	27
Under the glass	27
«Квартет здоровья» — новая концепция современной профилактической медицины/ Л. О. Ворслов, И. А. Тюзиков, С. Ю. Калинин, Д. А. Гусакова, Ю. А. Тишова	28
Health quarter — a new concept of modern preventive medicine/ L. O. Vorslov, I. A. Tyuzikov, S. Yu. Kalinchenko, D. A. Gusakova, Yu. A. Tishova	28
Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: этиопатогенез, клиника, лечение/ В. В. Смирнов	34
Congenital adrenal hyperplasia in children: etiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment/ V. V. Smirnov	34
Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: новый класс сахароснижающих препаратов — новые перспективы/ И. В. Друк, Г. И. Нечаева	39
Reduction of cardiovascular risks in 2nd type diabetes mellitus: new class of anti-hyperglycemic drugs — new prospects/ I. V. Druk, G. I. Nechaeva	39
Клиническая и гормональная характеристика полового развития мальчиков с односторонним паховым и абдоминальным крипторхизмом/ Н. Ю. Райгородская, Н. В. Болотова, Е. Г. Дронова, В. А. Лизункова	44

Страничка педиатра
Pediatrician's page
Актуальная тема
Topical theme
Alma mater

Clinical and Hormonal Features in Pubertal Boys with Unilateral Inguinal and Abdominal Cryptorchidism/ N. Yu. Raygorodskaya, N. B. Bolotova, E. G. Dronova, V. A. Lisunkova	44
Современные подходы к базисной терапии бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Роль и место антилейкотриеновых препаратов/ Г. А. Новик, Е. Г. Халева	47
Modern approaches to basic therapy of bronchial asthma in children of the early age. Role and meaning of anti-leukotriene preparations/ G. A. Novik, E. G. Haleva	47
Бартонеллез у детей (часть 2)/ Ф. С. Харламова, Н. А. Гусева, Л. Н. Гусева, Н. Ю. Егорова, В. П. Бойцов	54
Severe forms of bartonellosis in children (part 2)/ F. S. Kharlamova, N. A. Guseva, L. N. Guseva, N. Yu. Yegorova, V. P. Boitsov	54
Торасемид с замедленным высвобождением у пациентов с отечно-асцитическим синдромом при циррозе печени/ А. А. Балашова, О. С. Аришева, И. В. Гармаш, Л. М. Голостенова, Ж. Д. Кобалава, В. С. Моисеев	58
Toraseamide of prolonged effect in patients with dropsical-ascitic syndrome in cirrhosis/ A. A. Balashova, O. S. Arisheva, I. V. Garmash, L. M. Golostenova, Zh. D. Kobalava, V. S. Moiseev	58
Купирование симптомов неврастении в общей медицинской практике/ Р. А. Кардашян, О. Р. Добрушина, В. Э. Медведев	63
Rapid relief of neurasthenic symptoms in general medical practice/ R. A. Kardashyan, O. R. Dobrushina, V. E. Medvedev	63
Прямые пероральные антикоагулянты в реальной клинической практике: перспективы и значение для региональной медицины. Материалы Совета экспертов Сибирского федерального округа/ К. В. Протасов, Е. Н. Бочанова, А. А. Борт, Н. В. Верлан, Н. Г. Гоголашвили, С. А. Зенин, Д. Ю. Карпов, О. Ю. Кореннова, С. Г. Куклин, Г. В. Матюшин, О. Н. Миллер	68
Direct oral anticoagulants in real clinical practice: the prospects and meaning for regional medicine. Materials of advisory council of Siberian Federal Region/ K. V. Protasov, E. N. Bochanova, A. A. Bort, N. V. Verlan, N. G. Gogolashvili, S. A. Zenin, D. Yu. Karpov, O. Yu. Korennova, S. G. Kuklin, G. V. Matyushin, O. N. Miller	68
Гендерно-половые различия восприятия и осознания болезни у детей и особенности формирования ее внутренней картины (часть 2)/ И. В. Грошев	74
Gender and sex differences in perception and awareness of disease among children and peculiarities of formation of its inward picture (part 2)/ I. V. Groshev	74
Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки/ М. Д. Ардатская, Т. Б. Топчий, Ю. Н. Лощинина, М. А. Калашникова	79
Clinical efficiency of butyric acid and inulin in rapid relief of pain syndrome in patients with irritable bowel syndrome/ M. D. Ardatskaya, T. B. Topchy, Yu. N. Loschinina, M. A. Kalashnikova	79
Лекарственная аллергия: классификация, лечение, профилактика (часть 2)/ Е. В. Файзуллина, Ю. В. Давыдов	86
Drug allergy: classification, treatment and prevention (part 2)/ E. V. Faizullina, Yu. V. Davydov	86
Сепсис в практике инфекциониста/ Ю. Я. Венгеров, М. В. Нагибина, А. П. Угринова, А. П. Сафонова, С. В. Матосова, Т. С. Свистунова, О. Ю. Шипулина, Т. М. Коваленко, Т. Н. Молотилова, Д. В. Чернышов	92
Sepsis in the practice of infection disease doctor/ Yu. Ya. Vengerov, M. V. Nagibina, A. P. Ugrinova, A. P. Safonova, S. V. Matosova, T. S. Svistunova, O. Yu. Shipulina, T. M. Kovalenko, T. N. Molotilova, D. V. Chernyshov	92
Последипломное образование	96
Postgraduate education	96

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)



75 лет



Поздравляем с 75-летием!

22 декабря 2015 г. исполняется 75 лет президенту Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, академику РАН, профессору, доктору медицинских наук Николаю Дмитриевичу Ющуку.

Трудовую деятельность Н. Д. Юшук начал в 1958 г. в шахтерском городе Черемхово Иркутской области. Уже во время обучения в Иркутском медицинском институте являлся бессменным старостой группы, учебу совмещал с работой медбратом в клиниках института. После окончания института проходил обучение в клинической ординатуре и работал главным врачом городской инфекционной больницы. В 1969 г. стал младшим научным сотрудником клинического отдела Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава СССР. Дальнейшая профессиональная деятельность Н. Д. Юшука неразрывно связана с Московским медицинским стоматологическим институтом им. Н. А. Семашко (ныне МГМСУ им. А. И. Евдокимова). С 1971 г. ассистент, затем доцент, профессор, а с 1987 г. по настоящее время — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии. В течение 16 лет Николай Дмитриевич занимал должность проректора, затем ректора, в 2007 г. избран президентом МГМСУ.

Н. Д. Юшук внес существенный вклад в развитие отечественной инфектологии. Сфера научных интересов Николая Дмитриевича и его коллектива лежит в области проблем вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, нейроинфекций, кишечных инфекций и роли инфекционных агентов в патологии опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, нервной систем. Под руководством Н. Д. Юшука защищено 88 диссертационных работ, получено 15 авторских свидетельств и 7 патентов. В 1991 г. Н. Д. Юшук избран членом-корреспондентом, в 1999 г. — действительным членом Российской академии медицинских наук.

Н. Д. Юшук — автор более 800 научных работ, в том числе учебников, учебно-методических пособий, рекомендаций, моно-

графий, справочников, руководств. Среди них «Сальмонеллез», «Бактериальная дизентерия», «Диагностика и дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций», «Иерсиниозы», «Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение», «Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени», рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С, а также учебник для медицинских вузов «Инфекционные болезни», «Лекции по инфекционным болезням», национальное руководство «Инфекционные болезни», «Тропические болезни» и др.

Большое внимание Николай Дмитриевич уделяет созданной им школе инфекционистов и лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний.

Сочетая талант ученого и педагога, Н. Д. Юшук активно занимается проблемами организации медицинского образования. Под его руководством разработаны образовательные стандарты и программы по специальности «инфекционные болезни».

Н. Д. Юшук является членом редколлегии журналов «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы», «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», «Лечащий Врач» и главным редактором журнала «Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение».

Почти полувековая профессиональная и общественная деятельность Н. Д. Юшука отмечена орденами «Знак Почета», «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, медалями и другими знаками отличия. Н. Д. Юшук — заслуженный деятель науки Российской Федерации, дважды лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

Редакционная коллегия журнала «Лечащий Врач» и сотрудники кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А. И. Евдокимова от всей души поздравляют Николая Дмитриевича Юшука с юбилеем и желают ему здоровья, творческого долголетия и семейного благополучия.

Здоровый образ жизни и доступные лекарства — единый фронт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В Москве 23 ноября 2015 года, который объявлен в России годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), состоялся интерактивный круглый стол «Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний: роль профилактики и своевременной терапии». Необходимость борьбы с ССЗ не подлежит сомнению, поскольку доля ССЗ в структуре общей смертности в России достигает 57%, а экономический ущерб составляет около 1 триллиона рублей каждый год.

Следует отметить, что сердечно-сосудистые заболевания чаще всего развиваются у людей после 40 лет, хотя патологические изменения в сосудах могут появляться и раньше (например, в случаях семейной гиперхолестеринемии). Если учесть, что к 2050 г. ожидается двукратное возрастание числа жителей Земли в возрасте 60 лет и старше, то особую остроту приобретает проблема первичной и вторичной профилактики ССЗ. Мероприятия по первичной профилактике, которые должны осуществляться до выявления таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и инсульт, воздействуют на модифицируемые факторы риска. Вторичная профилактика направлена на лиц с уже подтвержденными ССЗ и нацелена на уменьшение частоты осложнений и предотвращение преждевременной смертности.

В связи с этим целесообразно как можно раньше концентрировать усилия на первичной профилактике, которая зачастую заключается в повышении физической активности (быстрая ходьба не менее 30 минут пять раз в неделю), отказе от курения и ограничении употребления алкоголя, рациональном питании с низким содержанием жиров и углеводов (для поддержания индекса массы тела в пределах нормальных значений).

В то же время существуют модифицируемые факторы риска, такие как артериальная гипертензия и повышенный уровень холестерина, для успешной коррекции которых у пациентов, уже имеющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, недостаточно вести здоровый образ жизни, но необходимо применять соответствующие лекарственные препараты. Дроздова Любовь Юрьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» (Москва): «Каждый человек один раз в три года должен проходить диспансеризацию, которая позволяет выявить и начать корректировать факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе повышение показателей артериального давления более 140/90 мм рт. ст. и уровня холестерина (ХС) в крови — выше 5 ммоль/л».

При отсутствии надлежащего лечения артериальная гипертензия и повышенный уровень холестерина вносят решающий вклад в развитие ССЗ, чем во многом обусловлены показатели высокой сердечно-сосудистой смертности среди работоспособного населения России. Профессор кафедры факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, д.м.н. Напалков Дмитрий Александрович: «Атеросклеротические бляшки, формирующиеся на стенках сосудов, не только сужают их просвет, но и способствуют прогрессированию процессов тромбообразования, следствием чего и являются собственно сердечно-сосудистые заболевания, осложняющиеся в дальнейшем инвалидизирующими инфарктами и инсультами».

Таким образом, лечение артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии актуально как в рамках первичной, так и вторичной профилактики ССЗ.

Ведущие медицинские специалисты признали полную безопасность современных вакцин

5 ноября в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова в рамках открытой дискуссии ведущие ученые и врачи обсудили актуальные проблемы эпидемиологии и вакцинации. Представители научного и врачебного сообщества, Минздрава России, медицинского бизнес-сообщества заявили о полной

безопасности современных вакцин и призвали бороться с бытующими среди пациентов предрассудками.

Тема традиционного заседания университетского интеллектуального клуба Versus звучала полемично — «Вакцинация: новая эпидемия — старые предрассудки». В ходе разговора эксперты согласились, что влияние части вакцин на организм человека, особенно ребенка, нуждается в более тщательном изучении, однако прививка при должном медицинском внимании к каждому конкретному пациенту и сдаче всех предварительных анализов не может нанести вреда.

По данным зав. кафедрой инфекционных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, профессора Елены Волчковой, по статистике за прошлый год на 10 млн прививок приходилось 16 осложнений. Если они и были вызваны вакцинацией, то причина осложнений — не недостаток препарата, а «недооценка особенностей организма ребенка», считает зав. кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, профессор, заслуженный врач РФ Наталья Геппе.

В отечественном национальном календаре прививок на сегодняшний день значится 12 инфекций, против которых проводится вакцинация. В развитых странах их число доходит до 17. Календарь прививок в России в будущем должен быть расширен, подчеркнула зав. отделением вакцинопрофилактики ФГБУ НЦЗД, неонатолог, вакцинолог-иммунолог Наталья Ткаченко.

Несмотря на то, что многие болезни сегодня кажутся редкими, «человечество вакцинозависимо», согласился с ней зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, профессор, главный специалист-эпидемиолог Минздрава России, академик РАН Николай Брико. Как только ослабевает контроль, наблюдается всплеск в форме эпидемии, сказал эксперт, приведя в пример масштабную вспышку полиомиелита в Таджикистане в 2010 году.

По словам экспертов, российская вакцина ни в чем не уступает западным образцам. Проблема отечественного здравоохранения не в их качестве, а в необходимости создания вакцин принципиально новых — комбинированных.

Подводя итог дискуссии, модератор встречи зав. кафедрой истории медицины, истории Отечества и культурологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, профессор Дмитрий Балалакин подчеркнул, что «случаи осложнения в стране не замалчиваются», безопасность вакцинопрофилактики во всем мире признана полностью доказанной, а прекращение вакцинации приводит к возрастанию случаев заболеваний в десятки тысяч раз, тысячам смертей и не может быть оправдано.

Каждая третья женщина в России после 50 лет страдает остеопорозом

Подведены итоги программы «Остеоскрининг Россия». В течение последних 5 лет более 500 000 человек по всей стране прошли бесплатное денситометрическое исследование, направленное на определение содержания кальция в костях (минеральной плотности костной ткани), что позволяет диагностировать остеопороз или определить склонность к нему. В результате реализации программы были собраны уникальные эпидемиологические данные, отражающие статистическую картину по распространенности заболевания в России и факторам риска.

Ольга Лесняк, президент Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП), д.м.н., профессор: «Остеопороз — социально значимая проблема, которая заслуживает особого внимания. Опасность остеопороза заключается в том, что он протекает практически бессимптомно, а пациент узнает о нем лишь после серьезных инвалидизирующих и даже смертельно опасных переломов. Благодаря проекту «Остеоскрининг Россия», в течение 5 лет мы совместно с компанией «Такеда» вели работу, которая давала возможность пациентам в различных уголках страны пройти бесплатное обследование. Очень важно, что эти люди получили своевременную информацию об имеющихся проблемах со здоровьем, а значит, благодаря профилактике и своевременному лечению, они смогут избежать тяжелых последствий».

Программа «Остеоскрининг Россия» реализуется с 2010 года при непосредственной поддержке компании «Такеда» (ранее «Никомед»). В рам-

ках проекта, нацеленного на раннюю диагностику остеопороза, было организовано бесплатное денситометрическое обследование для жителей более чем 50 городов страны на мобильных диагностических станциях. Параллельно проводилось анкетирование на определение факторов риска развития остеопороза и ежедневного потребления кальция. Также было проведено свыше 250 образовательных мероприятий и школ для врачей, фармацевтов и пациентов.

В Башкортостане прошли уникальные операции по лечению болезни Паркинсона

Впервые в Республике Башкортостан в ГБУЗ Республиканская клиническая больница (РКБ) имени Г.Г. Куватова, одном из крупнейших центров высокотехнологичной помощи Башкортостана, были проведены уникальные операции по лечению болезни Паркинсона с использованием инновационной DBS-терапии (Deep Brain Stimulation — глубинная стимуляция мозга). DBS-система позволяет уменьшить выраженность двигательных нарушений и других неврологических расстройств с помощью нейростимуляции глубоких структур головного мозга, благодаря чему значительно уменьшается количество принимаемых медикаментов и пациент возвращается к нормальной жизни.

Уникальные операции провели нейрохирурги ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова Сафин Искандер Шамилович, Арасланов Тимур Рамилевич, Сахаров Сергей Валерьевич при участии Томского Алексея Алексеевича, руководителя группы функциональной нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (г. Москва).

Инновационный метод DBS-терапии основан на вживлении в определенные структуры головного мозга электродов, по которым подается электрический ток низкого напряжения и определенной частоты. Импульсы генерируются специальным устройством — DBS-нейростимулятором, который имплантируется пациенту.

Нейростимулятор представляет собой небольшое устройство, состоящее из батареи и чипа (микрокомпьютера), который после имплантации можно программировать, задавая и изменяя параметры стимуляции в зависимости от течения заболевания. Программирование осуществляется при помощи программатора врача, который позволяет ему подобрать параметры стимуляции, максимально подавляющие симптомы заболевания и минимизирующие побочные эффекты.

Наряду с болезнью Паркинсона, DBS-терапия используется при лечении таких заболеваний нервной системы, как дистония, эссенциальный тремор, эпилепсия, обсессивно-компульсивный синдром.

Подростковое курение в России снизилось почти вдвое за последние 15 лет

Рост ответственности продавцов и ужесточение запрета на продажу табачных изделий несовершеннолетним помогли добиться почти двукратного снижения подросткового курения в России с 2000 года, сообщили руководители Общественного совета по проблеме подросткового курения на пресс-конференции, посвященной 15-летию своей работы.

Уровень курения среди подростков в России снизился почти вдвое за последние 15 лет: до 31% в 2015 году с 59% — в 2000-м, сообщила журналистам руководитель Северо-Западного отделения Общественного совета по проблеме подросткового курения Анна Сорочинская со ссылкой на данные всероссийских исследований ЦЭССИ (2000 г.) и РОМИР (2015).

«Позитивная тенденция подтверждается и международными данными: в 1999–2011 годах европейское исследование ESPAD зафиксировало сокращение подросткового курения в России в полтора раза. Соблюдение запрета на продажу сигарет подросткам является ключевым фактором в борьбе с детским курением. Мы работаем с предприятиями торговли по всей России уже 15 лет и видим большой прогресс», — добавила она.

Реализуемая Общественным советом с 2000 года программа предотвращения продажи сигарет подросткам направлена на информирова-

ние продавцов о законодательном запрете на продажу табачных изделий несовершеннолетним. За 15 лет работы совет провел семинары для более 250 000 сотрудников 50 000 розничных точек в 60 регионах России. Около 100 000 магазинов по всей стране оснащены наклейками с предупреждением, что здесь не продают сигареты лицам моложе 18 лет.

«После обучения у продавцов уже не остается сомнений, что продажа сигарет подросткам — это преступление. Повышается чувство ответственности работодателей как крупных сетей, так и мелкой розницы», — отметила руководитель Южного отделения Общественного совета по проблеме подросткового курения Светлана Чернышова.

С 2010 года по заказу Общественного совета исследовательский холдинг РОМИР проводит контрольные закупки и социологические исследования в регионах России до и после реализации программы. В 2015 году доля продавцов, отказавшихся продать табачные изделия подросткам, в крупных городах РФ достигла 78–88%.

Программное распознавание эмоций: мнение психолога

В этом месяце на конференции Future Decoded в Великобритании было представлено программное обеспечение, способное анализировать эмоции человека по выражению его лица. Алгоритм обсчитывает соотношение на снимке таких эмоций, как гнев, презрение, отвращение, страх, счастье, спокойствие, печаль и удивление. Результаты выдаются в числовом формате и могут иметь значение от нуля до единицы.

За последнее время разработано несколько компьютерных программ распознавания эмоций по выражению лиц. Они обладают разной степенью точности в отношении разных эмоций: одни очень хорошо (более чем в 90% случаев) различают радость и удивление, но путают гнев и страх, другие хорошо определяют гнев, но смешивают страх и печаль.

Также эксперт отметил, что плюсом данной программы является приближенность к реальным условиям (в жизни на лице человека отражается сразу несколько эмоций), минусом — большие трудности при распознавании более трех эмоций за раз.

Кроме того, психолог составил инструкцию, как работать с программами такого рода и о чем могут говорить определенные результаты:

- На первом этапе нужно сосредоточиться на двух ведущих у человека на анализируемом снимке эмоциях. Не стоит удивляться необычному на первый взгляд сочетанию (например, радость может сочетаться с удивлением, презрением или гневом).
- Ваша способность распознавать эмоции многократно усилится, если перед тренировкой прочесть руководство по физиогномике и сосредоточиться на анализе движений губ, бровей и взгляда человека на фото.
- Если вы распознаете правильно 75–80 из 100 предлагаемых фото, то достигнете нормы американцев и европейцев. Меньше 65, и вам не хватает в этом списке эмоций гордости и стыда — ваш эмоциональный опыт ближе к китайскому.
- Наиболее легко распознаются положительные эмоции (например, счастье, радость). Если вам трудно ее распознать у других людей, значит вокруг вас в настоящий момент мало счастливых людей, и вы эту эмоцию редко испытываете.
- Наиболее трудно распознаются и различаются между собой негативные эмоции (например, презрение и отвращение).
- Если вы считаете в большинстве случаев одну и ту же эмоцию как ведущую (например, гнев), а эта эмоция не указана как ведущая в перечне результатов программы, это означает, что вы с этой эмоцией часто сталкивались в жизни и теперь приписываете ее окружающим, даже если они ее не испытывают.
- Если вы по профессии человек, общающийся со знаками (бухгалтер, IT-специалист) или кризис-менеджер (ему эмоции затрудняют решения), ваши показатели будут ниже, чем у тех, кто работает с людьми или с животными. Но именно это умение отгораживаться от эмоций и дает вам возможность быть эффективным на вашей работе.

Современные методы лечения хронического эндометрита (обзор литературы)

Е. В. Козырева*, ¹, кандидат медицинских наук

Л. Ю. Давидян**, доктор медицинских наук, профессор

* ГУЗ УОКБ, Ульяновск

** ФГБОУ ВПО УлГУ, Ульяновск

Резюме. Хронический эндометрит встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте и ведет к нарушению менструальной, секреторной и генеративной функций. На сегодняшний день продолжается активный поиск оптимального и эффективного комплекса мероприятий по лечению данной патологии. В статье представлены все известные, в том числе и современные методы лечения хронического эндометрита.

Ключевые слова: хронический эндометрит, лечение, физиолечение, рецептивность эндометрия, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, стволовые мезенхимальные клетки.

Abstract. Chronic endometritis is common among women in their reproductive age and leads to malfunction of menstrual, secretory and generative function. Currently, active search of optimal and efficient complex of measures for the treatment of this disease is proceeded. All the well-known, including the most modern methods of treatment of chronic endometritis, are presented in this article.

Keywords: chronic endometritis, treatment, physiotherapy, endometrial receptivity, granulocyte colony stimulating factor, stem mesenchymal cells.

Хронический воспалительный процесс в эндометрии является одной из основных причин невынашивания беременности, бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Лечение хронического эндометрита представляет собой достаточно сложную, но очень важную задачу, особенно у женщин с бесплодием и репродуктивными потерями в анамнезе [1].

Лечение хронического эндометрита — непростая задача. Сложности ведения больных связаны со следующими причинами. Преобладание стертых форм заболевания и отсутствие специфических клинических симптомов. Хроническое воспаление в любой ткани имеет волнообразно-прогрессирующий характер, поэтому при отсутствии адекватного лечения повреждение ткани во времени (за счет каскада вторичных повреждений) всегда имеет нарастающий характер. Сложности идентификации микробных агентов в эндометрии, особенно при вирусной инвазии, приводят к проблеме выбора этиотропных препаратов. В ходе лечения возможна смена ведущего микробного фактора (например, на представителя условно-патогенной микрофлоры). Элиминация повреждающего агента из эндометрия часто не приводит к самовосстановлению ткани, особенно при длительности заболевания более 2 лет, поэтому с целью устранения каскада вторичных повреждений ткани необходимы целенаправленные терапевтические мероприятия. Контроль эффективности лечебных мероприятий на основании динамики клинических симптомов и неинвазивных методов исследования не дает точных представлений о восстановлении рецептивности эндометрия [2].

Таким образом, лечение хронического эндометрита (ХЭ) должно быть комплексным, этиологически и патогенетически обоснованным, поэтапным и базироваться на результатах максимально тщательного и точного обследования состояния эндометрия. Большинство ученых сходятся во мнении о целесообразности проведения комплексной терапии ХЭ в два этапа [3].

Сущность первого этапа заключается в элиминации повреждающего эндометрий микробного фактора и/или снижении активности вирусной инвазии посредством проведения этиотропной терапии антибиотиками широкого спектра действия, анаэробными средствами и/или противовирусными препаратами [4, 5]. При стерильных посевах эндометрия или невозможности проведения микробиологического исследования у пациенток с признаками ХЭ допустимо проведение эмпирической антибактериальной и противовирусной терапии препаратами широкого спектра действия со сменой групп препаратов в течение нескольких курсов в случае необходимости.

Столкнувшись с проблемой лекарственной резистентности и роста числа нежелательных лекарственных реакций, в последние годы возобновился интерес клиницистов во многих странах мира к использованию фагов с лечебной и профилактической целью. Некоторые предлагают вводить в полость матки поливалентный бактериофаг в сочетании с инфракрасным лазером наочно, что позволяет реализовать антимикробный эффект путем специфического направленного действия на большой спектр возможных возбудителей воспалительного процесса в полости матки в отсутствие значительного системного влияния, а также добиться иммуномодулирующего эффекта, улучшить гемодинамику в органах малого таза и стимулировать рецепторную активность эндометрия [6].

Цель второго этапа лечения ХЭ заключается в восстановлении морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани — коррекции фиброзирующих и склеротических процессов, последствий ишемии, восстановлении гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Характер терапии ХЭ на данном этапе зависит от морфологического состояния эндометрия и наличия сочетанной гинекологической патологии. Первый аспект сводится к выраженности воспалительной реакции и наличию обширных участков склероза и/или атрофии в эндометрии, что определяется длительностью течения ХЭ и приводит к нарушению рецептивности эндометрия при продолжительности заболевания более 2 лет.

¹ Контактная информация: miss_smile_777@mail.ru

Научно доказаны морфофункциональные изменения эндометрия у всех женщин с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. При обнаружении у таковых совпадений в 3 и более локусах системы генов тканевой совместимости (HLA) II класса целесообразным является проведение подготовительных мероприятий с использованием иммуноглобулинотерапии [7].

Второй этап терапии нередко является продолжительным (2–3 мес), но очень важным, так как позволяет добиться завершения воспалительного процесса — регенерации поврежденной слизистой оболочки тела матки. Для этого используют различные варианты метаболической терапии, преформированные физические и бальнеологические факторы, гормональные препараты, иммуномодуляторы [8–10]. Многие авторы отмечают важность включения в данный этап лечения препарата Лонгидазы, что значительно повышает эффективность терапии и купирование клинической симптоматики [11, 12].

Традиционно в комплексной терапии ХЭ применяются физические факторы [13]. Наиболее часто в комплексной терапии ХЭ применяют электроимпульсную терапию, интерференционные токи, переменное магнитное поле низкой частоты, ток надтональной частоты [14]. Подробно изучено применение низкочастотной электроимпульсной терапии при абдоминально-вагинальном расположении электродов, которая позволяет улучшить имплантационный потенциал эндометрия и увеличить частоту наступления беременности у женщин с «тонким» эндометрием в 3,4 раза [15].

Возможно применение низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра в комплексной терапии хронического эндометрита с помощью аппарата «Матрикс» по оригинальной методике. Данный вид физического воздействия оказывает противовоспалительный, иммунокорректирующий, вазоактивный эффекты [16].

Задачами физиотерапии при ХЭ являются улучшение гемодинамики органов малого таза, стимуляция функции рецепторов, ускорение процессов регенерации эндометрия, повышение иммунологических свойств.

В литературе имеются данные о высокой эффективности использования экзогенного оксида азота в комплексном лечении хронического эндометрита. Доказано, что NO-терапия нормализует нарушенную микроциркуляцию, снижает микробную обсемененность, активирует фагоцитоз и функцию макрофагов, усиливает рост фибробластов, сосудов. Работой Н. Г. Грищенко доказана эффективность внутривлагалищного введения оксида азота с целью оптимизации подготовки пациенток с ранее безуспешными программами ЭКО на фоне «тонкого» эндометрия [17].

Кроме оксида азота в практической медицине нашло применение газовой смеси (CO_2 и N_2) в процессе подготовки «тонкого» эндометрия к программе ЭКО. Углекислый газ оказывает сосудорасширяющее действие, которое сопровождается усилением метаболизма и восстановлением рецепторной чувствительности. Азот — один из основных химических элементов биологически активных веществ, необходим для обеспечения дыхания и жизнедеятельности клеток. Методика предусматривает проведение трех орошений в течение первой фазы менструального цикла и демонстрирует положительный эффект в отношении роста эндометрия, достигающего приемлемой величины к моменту переноса эмбриона. Применение метода орошения газовой смесью в период одного менструального цикла у женщин с «тонким» эндометрием позволяет существенно увеличить толщину эндометрия. Данный способ можно рекомендовать для подготовки эндометрия к последующим переносам эмбрионов у пациенток с неуспешны-

ми попытками ЭКО, причиной которых было нарушение имплантации, обусловленное «тонким» эндометрием [18].

Зарубежные авторы отмечают высокую эффективность в лечении гипопластичного эндометрия внутриматочным введением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), препарата Филграстим [19–21]. Механизм его действия в отношении пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия до конца не ясен. По имеющимся на сегодняшний день данным, Г-КСФ повышает концентрацию в эндометрии тромбоцитарного фактора роста эндотелиальных клеток, играющего ключевую роль в стимуляции ангиогенеза [22, 23]. Такая же положительная корреляция наблюдалась при изучении концентраций интегрин альфа-V/бета-3. Как известно, интегрины задействованы во всех стадиях имплантации, наибольшая концентрация интегрин альфа-V/бета-3 совпадает с максимальной рецепторной активностью эндометрия. Данный гликопротеин выделяется железистыми эпителиальными клетками после 19-го дня цикла при открытии окна имплантации. В нескольких работах было показано, что недостаток интегрин альфа-V/бета-3 характерен для женщин с тонким эндометрием и встречается также у пациенток, перенесших многочисленные безуспешные попытки ЭКО [24]. Внутриматочные перфузии Г-КСФ сопровождаются увеличением толщины эндометрия в течение 72 часов после применения, что определяет кратность его введения в первой фазе менструального цикла вплоть до овуляции [25–27].

Исследованиями М. Malinova и соавт. установлен положительный эффект на рост эндометрия в циклах ЭКО у бесплодных женщин вагинального или орального приема вазодилаторов типа сидденафила цитрата совместно с кломифеном цитратом [28, 29].

С целью подготовки эндометрия к программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и преодоления проблемы недостаточной толщины и рецептивности эндометрия в клиниках мира используются разные методики лечения, такие как гистероскопия с адгезиолизисом, эстрогены, агонисты гонадотропин-релизинг-гормона, Аспирин, витамин Е, пентоксифиллин, L-аргинин, β -блокаторы типа атенолола, глюкокортикоиды и дигидроэпиандростендион [30, 31]. Крайне интересны работы последних лет, связанные с применением антагонистов рецепторов окситоцина, индол-3 карбинола и интерферона [32, 33].

Некоторыми авторами с целью увеличения толщины эндометрия при низком уровне сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭРФ) в сыворотке крови предложено в состав комплексной предгестационной подготовки вводить метилпреднизолон в дозировке 8 мг в сутки с 1-го по 25-й день менструального цикла, что ведет к увеличению уровня СЭРФ и соответственно толщины эндометрия [34].

В последние годы широко изучаются возможности клеточной терапии стволовыми клетками в регенеративной медицине. Одними из наиболее перспективных являются мезенхимальные стволовые клетки, происходящие из костного мозга, пуповинной крови, жировой ткани. Описан новый источник таких клеток — менструальная кровь. Среди преимуществ их использования: доступность, неинвазивный способ получения исходного материала, а также отсутствие иммунных реакций при аллогенном применении. Отсутствие спонтанной трансформации при длительном культивировании клеток — важный фактор, подтверждающий безопасность использования метода.

Мезенхимальные стволовые клетки секретируют ряд цитокинов (интерлейкины-6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 27, фактор угнетающий лейкемию (leukemia inhibitory factor), фактор роста стволовых клеток (stem cell factor), макрофагальный колониестимулирующий фактор (macrophage colony stimulating factor)). Некоторые

из них обеспечивают критическое взаимодействие «клетка–клетка», приводя к ускорению дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток. По другим данным, мезенхимальные стволовые клетки *in vitro* синтезируют различные ростовые факторы, включая СЭРФ, интерлейкины-1 и 6, фактор некроза опухоли, а также гепатоцитарный фактор роста (hepatocyte growth factor), который индуцирует митогенную и антиапоптогенную активность в различных системах, ускоряет заживление ран. Мезенхимальные стволовые клетки обладают рецепторами эпидермального фактора роста (epidermal growth factor), инсулиноподобного фактора роста 1 (insulin-like growth factor 1) и др., иммуномодулирующими эффектами, индуцируют Т-регуляторные клетки, косвенно способствуя переключению Th1 клеточного иммунитета на Th2 гуморальный ответ. При этом описываются антибактериальные свойства мезенхимальных стволовых клеток, а их системное введение значительно уменьшает персистенцию хронической инфекции, снижает циркуляцию нейтрофилов по отношению к макрофагам.

Появляются работы, посвященные применению эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток в лечении синдрома Ашермана. После их введения наблюдалась неоваскуляризация стенки матки, сопровождающаяся утолщением эндометрия, достаточным для успешной имплантации и вынашивания беременности. В случаях отсутствия ответа эндометрия на гормональную терапию внутриматочное введение мезенхимальных стволовых клеток в начале менструального цикла непосредственно после кюретажа может решить задачу роста эндометрия и в последующем способствовать наступлению беременности в программе ЭКО. Подобные публикации пока носят характер описания единичных случаев. Тем не менее следует признать высокий потенциал клеточных технологий в преодолении невосприимчивости тонкого эндометрия и связанных с ней бесплодия и невынашивания беременности.

Важным методом коррекции нарушения трофики является применение прямых метаболических активаторов, что приводит к усилению тканевого обмена, активации энергетических процессов в клетках, устранению последствий гипоксии в ткани, в том числе угнетению анаэробного гликолиза и стабилизации цикла Кребса в аэробных параметрах функционирования. С этой целью используются комплексные метаболические препараты, длительность приема которых должна составлять не менее 3–4 недель. Ярким представителем данной группы препаратов является депротеинизированный гемодериват крови телят.

Аутоплазменное лечение хронического эндометрита нашло широкое применение как в России, так и за рубежом. В нашей стране применяется парацервикальное введение аутоплазмы. Иностранные авторы сообщают об успешном лечении хронического эндометрита при внутриматочном введении PRP-плазмы (Platelet Rich Plasma) [35, 36].

Из нетрадиционных методов лечения хронического эндометрита применяют контрастный массаж, иглорефлексотерапию, йоготерапию. Кроме положительного воздействия последнего метода лечения на эндометрий авторы отмечают снижение депрессии и уровня стресса, что очень важно, так как сам по себе стресс способен провоцировать гемодинамические нарушения, способствовать поддержанию высокого уровня провоспалительных цитокинов в эндометрии [37, 38].

Дискуссионными остаются вопросы о целесообразности использования в комплексном лечении ХЭ циклической гормональной терапии. В настоящее время считается, что при ХЭ оправдано только дифференцированное назначение гормонотерапии при наличии гипофункции яичников или анову-

ляции [39]. Потенциал к патологической регенерации ткани, который таит в себе хроническое воспаление, при назначении циклической заместительной гормональной терапии может быть усилен и реализован [40]. Хотя некоторые авторы отмечают успешность лечения гипопластического эндометрия циклическими гормональными препаратами [41–43].

В предполагаемом фертильном цикле, особенно при проведении стимуляции функции яичников, обосновано применение эстрогенных препаратов. При этом трансдермальные формы эстрогенов обладают рядом преимуществ перед оральным приемом эстрадиола ввиду высокой по сравнению с оральным приемом биодоступности, создания постоянной концентрации в кровотоке, отсутствия конверсии в неактивные метаболиты и возможности легкого варьирования дозы. Справедливости ради надо отметить, что препараты эстрадиола могут назначаться и на этапе подготовки к фертильному циклу в случаях, когда причиной тонкого эндометрия является овариальная недостаточность. Эстрогены назначаются по 21-дневной схеме, в течение последних десяти дней их сочетают с прогестинами (дидрогестерон 10–20 мг/сут, микроинизированный прогестерон 200 мг/сут, раствор прогестерона 1% — 2 мл или 2,5% — 1 мл внутримышечно через день). Реакция эндометрия в индивидуальных случаях значительно отличается, поэтому возможность увеличивать или уменьшать дозу становится принципиальным фактором успеха подготовки эндометрия к фертильному циклу и обуславливает предпочтение в пользу трансдермальных форм эстрогенов [44–46].

Недостаточная эффективность гормональной терапии эстрогенами объясняется сниженной рецептивностью тонкого эндометрия и сохраняет актуальность поиска дополнительных путей увеличения его роста.

Задача улучшения ростовых функций эндометрия оказывается непростой для решения, так как экзогенные эстрогены усиливают пролиферативные процессы с одновременной активацией воспалительной реакции, что неблагоприятно для последующего наступления и течения беременности.

Альтернативные способы ускорения процессов созревания эндометрия активно изучаются, но универсального средства для решения этой задачи пока не найдено. Соблюдение принципа «пролиферация без воспаления» возможно при системном действии лекарственных средств, в состав которых входит набор цитокинов и факторов роста, обеспечивающих активацию Th2 клеточного иммунитета и рост слизистой оболочки матки. В этой связи представляет интерес использование гидролизата плаценты человека в виде раствора для внутривенных инъекций Лаеннека [47].

Критериями эффективности проведенной терапии являются: купирование клинических симптомов заболевания при их наличии, восстановление эхографической картины эндометрия, улучшение васкуляризации эндометрия при доплерометрии сосудов матки, элиминация или снижение активности инфекционного агента, восстановление морфологической структуры эндометрия, восстановление функционального состояния эндометрия, нормализация менструального цикла с полноценной лютеиновой фазой [48].

Проводится контрольная аспирационная биопсия эндометрия на 7–11 день менструального цикла не ранее чем через 2–3 мес после лечения с последующим морфологическим и бактериологическим исследованиями состояния эндометрия.

Хронический эндометрит является клинически значимой нозологической формой с позиций репродуктологии и требует обязательной диагностики и лечения у женщин с патологией репродуктивной системы, а также при использова-

нии программ вспомогательных репродуктивных технологий. Комплексная этиопатогенетическая терапия хронического эндометрита позволяет восстановить нарушенный тканевый гомеостаз и рецептивность эндометрия, что приводит к восстановлению репродуктивной функции. ■

Литература

1. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. Методические пособия и клинические протоколы. М., 2011. С. 219.
2. Сухих Г. Т., Шуришалина А. В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. С. 64.
3. Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника, лечение // Лечащий Врач. 2013. № 11/12. <http://www.lvrach.ru/2012/11/15435572/>.
4. Макаров И. О., Шешукова Н. А. Возможности применения фторхинолонов в комплексном лечении хронического эндометрита // Трудный пациент. 2012. <http://t-pacient.ru/articles/468/#more-468>.
5. Пестрикова Т. Ю., Юрасов И. В., Юрасова Е. А. и др. Рациональные методы диагностики и терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы после преждевременного прерывания беременности // Акушерство и гинекология. 2011. № 1.
6. Мотовилова Т. М., Качалина Т. С., Аникина Т. А. Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно-воспалительных процессов на примере лечения хронического неспецифического эндометрита. Взгляд клинициста // Трудный пациент. 2013. http://t-pacient.ru/tag/хронический_эндометрит/.
7. Вартанян Э. В. Преодоление повторных неудач ВРТ: автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М., 2011. С. 46.
8. Мальцева Л. И., Смолина Г. Р., Юпатов Е. Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. № 3. С. 23–27.
9. Хамадянов У. Р., Камалов Э. М., Субанова Т. В. Значение комплексной оценки и коррекции состояния эндометрия в повышении эффективности ЭКО // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 2. № 6. С. 310–314.
10. Царькова М. А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 6. С. 49–54.
11. Лебедев В. А., Пашков В. М., Клиндухов И. А. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом // Трудный пациент. 2012. <http://t-pacient.ru/articles/408/#more-408>.
12. Манухин И. Б., Колесов А. А., Семцова Н. А. и др. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. 2013. № 5.
13. Силантьева Е. С., Волкова Е. Ю. Прегравидарная подготовка при хроническом эндометрите // Эффективная фармакотерапия. Урология. Нефрология. 2014. № 3 (32).
14. Петров Ю. А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. 2011. № 11–3. С. 563–565.
15. Волкова Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием. Дис. ... к. м. н. М., 2014. С. 145.
16. Мальцева Л. И., Смолина Г. Р. Возможности низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра при лечении хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. 2012. № 3.
17. Грищенко Н. Г., Котлик Ю. А., Весич Т. Л. и др. Оптимизация результатов программ ЭКО при использовании экзогенного оксида азота для повышения рецептивности эндометрия // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15. № 2. С. 80–82.
18. Шнейдерман М. Г., Левков Л. А., Калинина Е. А. и др. Новый способ прегравидарной подготовки «тонкого» эндометрия — альтернатива гормональному лечению // Акушерство и гинекология. 2015. № 1.
19. Gleicher N., Vidali A., Barad D. H. Successful treatment of unresponsive thin endometrium // Fertil. Steril. 2011. Т. 95. № 2123. P. 13–17.
20. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge // Gynecol. Endocrinol. 2014. Т. 30. № 6. P. 409–414.
21. Li Y., Pan P., Chen X. et al. Granulocyte colony — stimulating factor administration for infertile women with thin endometrium in frozen embryo transfer program // Reprod. Sci. 2014. Т. 21. № 3. P. 381–385.
22. Cavalcante M. B., Costa F. D., Barini R. et al. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: A review // Iran J. Reprod. Med. 2015. Т. 13. № 4. P. 195–202.
23. Kunicki M., Lukaszuk K., Woclavek-Potocka I. et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effects on treatment-resistant thin endometrium in women undergoing in vitro fertilization // Biomed. Res. Int. 2014. DOI:10.1155/2014/913235. Epub 2014 Feb 12.
24. Rahmati M., Petitbarad M., Dubanchet S. et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor related pathways tested on an endometrial ex-vivo model // PLoS One. 2014. Т. 9. № 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0102286.
25. Боярский К. Ю., Гайдуков С. Н., Пальченко Н. А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ // Проблемы репродукции. 2013. № 4. С. 51–60.
26. Barad D. H., Yu Y., Kushnir V. A. et al. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony — stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates // Fertil. Steril. 2014. Т. 101. № 3. P. 710–715.
27. Gleicher N., Kim A., Michaeli T. et al. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies // Human Reprod. 2013. № 28. P. 172–177.
28. Gutarra-Vilchez R. B., Urrutia G., Glujovsky D. et al. Vasodilators for women undergoing fertility treatment // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. 10: CD010001.DOI: 10.1002/14651858.CD010001.pub2.
29. Malinova M., Abouyta T., Krasteva M. The effect of vaginal sildenafil citrate on uterine blood flow and endometrium in the infertile women // Akush. Ginekol. (Sofia). 2013. № 52. Suppl. 1. P. 26–30.
30. Evans-Hoeker E. A., Young S. L. Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease // Semin. Reprod. Med. 2014. N. 32. № 5. P. 391–401.
31. March C. M. Acherman's syndrome // Semin. Reprod. Med. 2011. Т. 29. № 2. P. 83–94.
32. Шуришалина А. В. Прегравидарная подготовка эндометрия и вспомогательные репродуктивные технологии // Гинекология. 2013. № 2.
33. Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge // Gynecol. Endocrinol. 2014. № 4. P. 30–36.
34. Ходжаева З. С., Мусиенко Е. В. Клинико-патогенетическое обоснование исследования секреции ангиогенных факторов в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин с повторными потерями беременности в анамнезе // Акушерство и гинекология. 2011. № 8.
35. Ахмеров Р. Р., Зарудия Р. Ф. Сборник методических рекомендаций по применению тромбоцитарной аутоплазмы. Технология Плазмолифтинг. М. 2014. 43 с.
36. Chang Y., Li J., Chen Y. et al. Autologous platelet — rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Т. 15. № 8 (1). P. 1286–1290.
37. Крузлова М. Применение йогатерапии в лечении гемодинамических нарушений при хроническом эндометрите. М., 2014. С. 21.
38. Gaidarova A. Kh., Kul'chitskaia D. B., Sycheva A. Iu. et al. Dynamics of the functional characteristics of the microcirculation system in the women of late reproductive age presenting with chronic endometritis under effect of contrast massage // Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech. Fiz. Kult. 2014. № 4. P. 33–37.
39. Серебrenникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием // Проблемы репродукции. 2014. № 4. С. 62–67.
40. Хашукова А. З., Водяник Н. Д., Хлынова С. А. и др. Хронический эндометрит — проблема и решения // Лечащий Врач. 2012. <http://www.lvrach.ru/2012/03/15435375/>.
41. Дюжеева Е. В., Козан Е. А., Калинина Е. А. и др. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО // Акушерство и гинекология. 2011. № 7–2.
42. Рудакова Е. Б., Лобода О. А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения // Лечащий Врач. 2012. № 11.
43. Paulson R. J. Hormonal induction of endometrial receptivity // Fertil. Steril. 2011. Т. 96. № 3. P. 530–535.
44. Калинин С. Ю., Жиленко М. И., Гусакова Д. А. Подготовка к беременности с гипоплазией эндометрия // Гинекология. 2014. № 5.
45. Краснополянская К. В., Горская О. С., Кабанова Д. И. и др. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 21–23.
46. Richard J., Paulson M. D. Hormonal induction of endometrial receptivity // Fertil. And Steril. 2011. Т. 96. № 3. P. 530–534.
47. Кузнецова И. В., Землина Н. С., Рашидов Т. Н. и др. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015. № 1 (5).
48. Краснополянский В. И., Лозутова Л. С., Зароченцева Н. В. и др. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. СПб, 2014. С. 31.

Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей

Е. Б. Рудакова¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. Ю. Замаховская

ГБУЗ МО МОПЦ, Балашиха

Резюме. Рассмотрено применение антибактериальных препаратов в предгравидарной подготовке пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия после перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза.

Ключевые слова: трубно-перитонеальный фактор бесплодия, эндометрит, цервицит, экстракорпоральное оплодотворение.

Abstract. The use of antibacterial drugs in pre-conception preparation of women patients with tubal peritoneal infertility factor after the endured inflammatory diseases of small pelvis organs, was considered.

Keywords: tubal peritoneal infertility factor, endometritis, cervicitis, extracorporal fertilization.

Бесплодие является актуальной медицинской и социальной проблемой. Около 15% пар от всей популяции в Российской Федерации являются бесплодными. С целью решения этой сложной проблемы с 2013 года экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов (ЭКО и ПЭ) входит в перечень услуг, оплачиваемых обязательным медицинским страхованием. Отражением эффективности финансовых затрат являются исходы проведенных программ. Показанием к ЭКО служат различные факторы, в том числе и сочетанные. Ведущее место занимает трубно-перитонеальный фактор. Причиной тому служит высокая распространенность среди женского населения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), в гораздо меньшей степени — последствия наружного генитального эндометриоза и перенесенных ранее оперативных вмешательств. В структуре гинекологических заболеваний ВЗОМТ занимают первое место и составляют 60–65%) [2].

Причинами неудач ЭКО в виде ненаступления беременности или зами-

рания ее на ранних сроках могут служить генные и хромосомные мутации, анатомические особенности, эндокринные заболевания, тромбофилии, иммунные нарушения и другие. Особого внимания заслуживает инфекционный фактор и сопутствующие ему функциональные и анатомические нарушения женских половых органов. При этом к патологическим последствиям могут привести не только перенесенные инфекции половых путей, алгоритм диагностики и лечения которых давно отработаны, но и активированная условно-патогенная микрофлора. Восходящий путь инфицирования является наиболее частым механизмом и связан с ослаблением защитных свойств слизистой влагалища и шейки матки. Клинически это может проявляться в виде рецидивирующего или латентно текущего бактериального вагиноза, вагинита или цервицита. При циститах, пиелитах инфекция может распространяться гематогенно. Воспалительные процессы в шейке матки могут нарушать физико-химический состав и защитные свойства шеечной слизи. На фоне воспаления шеечные железы начинают выделять обильный секрет, способствующий разрушению межклеточных взаимодействий и активации клеток

иммунной системы — лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов, гистиоцитов и фибробластов [4].

Неадекватно или недостаточно эффективно проведенная санация нижних отделов женского полового тракта открывает пути для контаминации условно-патогенной флорой слизистой матки с развитием подострого, а затем и хронического эндометрита со стертыми клиническими проявлениями, а потому патологический процесс в матке может протекать годами. Способствуют дальнейшему распространению инфекции менструации, роды, аборт и воздействия других провоцирующих факторов, ослабляющих защитные возможности эндометрия. Проникновению инфекционных агентов в вышележащие отделы также способствуют сперматозоиды и трихомонады. Ответом на это воздействие становится иммуновоспалительная реакция в виде острого или хронического эндометрита [5]. Диагноз «эндометрит» обычно верифицируется на этапе предгравидарной подготовки при неудачных попытках забеременеть. Дальнейшее распространение воспалительного процесса на маточные трубы приводит к их повреждению. При выраженном воспалении происходит склероз, деформация и окклюзия маточных труб. При гипе-

¹ Контактная информация:
doctor_rudakova@mail.ru

АМОСИН®

(амокксициллин)



Производство:
ОАО «Синтез»
(г. Курган)

Обладает широким
спектром
антибактериального
действия

Показания

- инфекции органов дыхания (бронхит, пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (синусит, фарингит, тонзиллит, острый средний отит);
- инфекции мочеполовой системы (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея);
- гинекологические инфекции (эндометрит, цервицит);
- инфекции органов ЖКТ (перитонит, энтероколит, брюшной тиф, холангит, холецистит);
- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы)

Важно! - для повышения эффективности лечения у взрослых, имеющих затруднения при проглатывании твердых лекарственных форм (таблетки, капсулы), рекомендуется применять **Амосин®** в форме порошка для приготовления суспензии в виде **однодозовых пакетов типа саше по 500мг.**

Важно! - несмотря на отсутствие резистентности к бета-лактаме, **Амосин®** представляет большую ценность для врача, поскольку многие ОРЗ вызываются возбудителями, не продуцирующими этот фермент.



Важная особенность препарата **Амосин®** - его активность в отношении *Helicobacter pylori* – этиологического агента хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Применяется в комбинации с метронидазолом.

Разве здоровье не чудо?

(А.П. Чехов)

Режим дозирования

Взрослым и детям **старше 10 лет (с массой тела более 40 кг)** назначают по 500 мг 3 раза/сут, при тяжелом течении заболевания – по 0.75 - 1 г 3 раза/сут.
Детям в возрасте **от 5 до 10 лет** назначают по 250 мг 3 раза/сут, в возрасте **от 2 до 5 лет** – по 125 мг 3 раза/сут, в возрасте **до 2 лет** – 20 мг/кг/сут в 3 приема. Курс лечения 5-12 дней.
Детям **младше 5 лет** препарат назначают в форме суспензии.

Эксклюзивный поставщик препарата **Амосин®** на территории РФ - ООО «ПОЛЛО» (г. Курган (3522) 46-34-31, 42-12-08

www.pollo.ru

эргической реакции на воспаление формируются гидросальпингсы, гнойные tuboovarianные образования, что требует планового, а порой и экстренного оперативного вмешательства. Таким образом, формируется трубно-перитонеальное бесплодие, осложненное хроническим эндометритом, цервицитом и нередко вагинозом или вагинитом. Активный или имевшийся в анамнезе воспалительный инфекционный процесс является главной причиной эктопической имплантации плодного яйца [1, 6].

Хронический эндометрит может служить причиной нарушения имплантации зародыша в эндометрий и прерывания беременности, в том числе по типу неразвивающейся, в том числе после ЭКО и ПЭ. Поэтому комплексное лечение инфекций нижних отделов половых путей, цервицита, хронического эндометрита является обязательным условием предгравидарной подготовки и профилактики осложнений гестации. Определяющее значение здесь имеет элиминация возбудителя и рациональная антибиотикотерапия, с последующим восстановлением нормальной микрофлоры влагалища и кишечника. Антибиотики широкого спектра действия с высокой эффективностью являются основой лечения. Начинать терапию следует с первого дня менструального цикла. Длительность терапии должна составлять 10–14 дней. Системная терапия сочетанных форм инфекции должна дополняться применением препаратов местного действия для санации влагалища в виде свечей, гелей или кремов. Чаще всего применяются комбинированные противомикробные препараты. В комплекс мероприятий также должны входить гормональная коррекция, физиолечение и санаторно-курортное лечение. По показаниям назначаются противовирусные и иммуномодулирующие препараты. Хронические цервициты также заслуживают тщательной диагностики и лечения. Терапию экзо- и эндоцервицитов смешанной этиологии рационально проводить также с помощью комплексных препаратов с антимикотическим, антипротозойным и антибактериальным действием [3].

Нами накоплен положительный опыт предгравидарной подготовки пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия после перенесенных ВЗОМТ, планирующих беременность. Основным

критерием включения в группу исследования послужило наличие хронического эндометрита и/или хронического цервицита неспецифической этиологии. Все пациентки были исследованы на наличие инфекций, передающихся половым путем. Всего в исследовании приняло участие 46 пациенток. У 15 был диагностирован хронический эндометрит, у 19 — хронический цервицит, у 12 — сочетание хронического эндометрита и цервицита. Средний возраст участниц составил $35,74 \pm 3,1$ года, длительность бесплодия — $6,12 \pm 3,8$ года, среднее количество попыток ЭКО — $2,53 \pm 0,72$. Замершая беременность в анамнезе имела место у 8 пациенток, две и более замерших беременностей — у 2. Дисбиоз влагалища диагностирован у 24 пациенток (52,18%). Из факторов риска невынашивания у 7 (19,44%) женщин был синдром поликистозных яичников, у 8 (22,22%) — гиперандрогения, у 17 (47,22%) — эндометриоз, у 8 (22,22%) — хронический эндометрит. В связи с подострым течением воспалительного процесса лечение проводилось амбулаторно. С целью элиминации патогенных возбудителей применялся препарат Амосин® (амоксциллин) в дозировке по 500 мг 3 раза в сутки в сочетании с метронидазолом в дозировке по 400 мг 2 раза в сутки перорально в течение 14 дней. Амосин® — отечественный полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы пенициллинов, который обладает очень высокой биодоступностью при пероральном приеме. Благодаря этому таблетки амоксициллина можно назначать вместо инъекционных форм, что обеспечивает экономическую выгоду и простоту применения. В современных условиях импортозамещения Амосин® также выгоден. Препарат активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: *Staphylococcus* spp. (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus* spp.; и аэробных грамотрицательных бактерий: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp. Препарат группы нитроимидазолов расширяет и дополняет спектр воздействия терапии, позволяя элиминировать *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus*. Также метронидазол активен и в отношении *Trichomonas vaginalis*. После проведенного лечения 2-й этап терапии включал применение эу- и пробиоти-

ков для восстановления нормального микробиоценоза влагалища, а также желудочно-кишечного тракта на протяжении не менее 14 дней.

Устранение последствий воспалительных повреждений тканей, в том числе и хронических, проводилось третьим этапом и включало иммуномоделирующую, метаболическую, ферментную, дезинтоксикационную, дезагрегантную терапию и физиолечение.

После проведенной предгравидарной подготовки пациентки прошли программу ЭКО и ПЭ. Эффективность лечения бесплодия в данной группе составила 36,96% (17 пациенток забеременело), что является среднестатистическим значением. Замершая беременность зарегистрирована у 2 пациенток, что составило 4,35%. Данный показатель оказался ниже ожидаемого.

Таким образом, тщательно проведенная предгравидарная подготовка пациенток, имеющих трубно-перитонеальный фактор бесплодия, с подострым течением хронического эндометрита и цервицита после перенесенных ВЗОМТ позволяет восстановить утраченную фертильность с помощью ЭКО и ПЭ. Ключевым моментом терапии является применение качественных российских антибактериальных препаратов с широким спектром действия, высокой биодоступностью, а также выгодных экономически. ■

Литература

1. Белобородов С. М. Цилиарная дискинезия в патогенезе трубного бесплодия // Проблемы репродукции. 2001. № 2. С. 39–45.
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи под ред. Кулакова В. И., Прилепской В. Н., Радзинского В. Е., М.: ГЕОТАР-Медиа. 2007. С. 2–6.
3. Тирская Ю. И., Рудакова Е. Б., Шакина И. А., Цыганкова О. Ю. Роль цервицитов в акушерско-гинекологической патологии // Лечащий Врач. 2009. № 10. С. 36.
4. Унанян А. Л., Коссович Ю. М. Хронический цервицит: особенности этиологии, патогенеза, диагностики и лечения // Российский вестник акушера-гинеколога 6, 2012. С. 40.
5. Bristow R. E., Karlan B. Y. Disorders of the uterine cervix. In: Skott J. R., Di Daia P. J., Hammond C. B. eds. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999. P. 805–835.
6. Mastroianni L. The fallopian tube and reproductive health // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 1999. 12: 3. 121126.

Мастодиния и предменструальный синдром: есть ли взаимосвязь?

А. З. Хашукоева¹, доктор медицинских наук, профессор
 Ю. Э. Доброхотова, доктор медицинских наук, профессор
 И. Ю. Ильина, доктор медицинских наук, профессор
 М. З. Дугиева, доктор медицинских наук
 М. Р. Нариманова, кандидат медицинских наук
 Т. Н. Сухова
 В. А. Рощина

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

Резюме. Показана безопасность и высокая эффективность гомеопатии в лечении женщин с предменструальным синдромом с мастодинией и при фиброзно-кистозной мастопатии, сочетающейся с мастодинией.

Ключевые слова: предменструальный синдром, мастодиния, фиброзно-кистозная мастопатия, гомеопатия.

Abstract. Safety and high efficiency of homeopathy in treatment of women with pre-menstrual syndrome and mastodynia and in fibrocystic mastopathy, combined with mastodynia, were shown.

Keywords: pre-menstrual syndrome, mastodynia, fibrocystic mastopathy, homeopathy.

Предменструальный синдром (ПМС) — патологический симптомокомплекс, возникающий за несколько дней до менструации и проявляющийся нейropsychическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями.

Симптомы предменструального синдрома возникают за 2–10 дней до менструации и исчезают сразу после начала менструации или в первые ее дни [1–3].

До настоящего времени ни одна из существующих теорий происхождения ПМС не может объяснить всего многообразия встречающихся симптомов. Наиболее распространенной теорией развития ПМС является концепция, характеризующая ПМС как результат неадекватной реакции центральной нервной системы (ЦНС) и прежде всего гипоталамуса на нормальные колебания уровня половых стероидных гормонов в течение менструального цикла [3–5].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) ПМС является самостоятельной нозологической единицей (код N94.3) «Синдром предменструального напряжения».

Этиология и патогенез ПМС до конца не изучены. Предпосылки к развитию ПМС создают:

- нарушение обмена половых стероидных гормонов;
- дисфункция центральных звеньев регуляции репродуктивной системы;
- активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- гиперпролактинемия;

- нарушение обмена минералокортикоидов;
- увеличение выработки простагландинов;
- снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов;
- нарушение обмена биогенных аминов и/или расстройство хронобиологических ритмов в организме;
- нейробиологическая и генетическая предрасположенность к психовегетативным нарушениям;
- дисфункция иммунной системы.

Установлено, что половые стероидные гормоны (эстрогены, прогестерон и тестостерон) оказывают значительное влияние на ЦНС, причем не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственные за эмоции и поведение [4, 6].

Доказано, что эстрогены преимущественно воздействуют на серотонинергические, норадренергические и опиоидные рецепторы, оказывают возбуждающее действие и оказывают положительное влияние на настроение.

Прогестерон через свои активные метаболиты воздействует на ГАМКергические механизмы, оказывает седативное действие, создавая риск депрессии в лютеиновую фазу цикла.

Большинство симптомов ПМС объясняется задержкой жидкости, хотя точный механизм циклической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не установлен. Прогестерон способен вызывать задержку натрия, что приводит к развитию отеков, хотя при недостаточности прогестерона тоже возникает задержка жидкости в организме. Не исключается, что эстрогены стимулируют выработку альдостерона и именно этим объясняется феномен нарушения натриево-водного обмена [1, 7–9].

Немаловажное значение в патогенезе ПМС имеет пролактин, который, являясь модулятором действия многих

¹ Контактная информация: azk05@mail.ru

гормонов, вызывает натрий-задерживающий эффект альдостерона и антидиуретическое влияние вазопрессина.

Известно, что стрессовые ситуации сопровождаются нарушением обмена эндогенных опиоидных пептидов, что изменяет выработку простагландинов. Подобное нарушение синтеза простагландинов в мозге, молочных железах, пищеварительном тракте, почках и репродуктивной системе способствует развитию депрессии, раздражительности, нервозности, масталгии, болей внизу живота, метеоризма, повышению температуры тела [4, 8, 10].

Согласно данным ряда авторов, дефицит простагландина E1 приводит к аффективным расстройствам. К нарушению синтеза простагландинов приводит и нехватка ненасыщенных жирных кислот в продуктах питания [11–13].

Одной из наиболее распространенных является теория психосоматических нарушений: первостепенная роль в патогенезе ПМС соматических факторов и гормонального статуса, а возникшие биохимические изменения уже вторично приводят к психическим расстройствам. Результатом подобной реакции во второй фазе менструального цикла является нарушение выработки трансммиттеров: активация или угнетение серотонинергической, катехоламинергической, ГАМКергической и опиатергической систем головного мозга, что приводит к циклическим психоэмоциональным и соматическим расстройствам, которые усугубляются под влиянием неблагоприятных внешних воздействий [4, 5].

Факторы риска развития ПМС:

- хронический стресс;
- эмоциональное и умственное перенапряжение;
- физические травмы;
- психовегетативные нарушения в пубертатном и послеродовом периодах (нервная анорексия, булимия, депрессия);
- дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы;
- нарушения регулярности менструального цикла;
- гиперпролактинемия;
- субклиническая гипогликемия;
- нарушения питания (дефицит железа, магния, цинка, витаминов группы В, ненасыщенных жирных кислот в пище).

Классификация

Различают следующие клинические формы ПМС:

- эмоционально-аффективная;
- отечная;
- цефалгическая;
- кризовая;
- атипичная.

По степени тяжести выделяют легкую, когда за 2–10 суток до начала менструации появляется не более пяти клинических симптомов, причем значительно выражены не более два из них; тяжелую — за 3–14 дней до менструации беспокоят одновременно 5–12 симптомов, резко выражены более пяти из них.

В ПМС выделяют три стадии. Компенсированная стадия: с годами симптомы не прогрессируют, а с наступлением менструации сразу прекращаются; субкомпенсированная: тяжесть ПМС с годами усугубляется, симптомы исчезают только после окончания менструации; декомпенсированная: симптомы ПМС продолжаются еще в течение нескольких дней после прекращения менструации, продолжительность интервалов между развитием симптомов и их исчезновением постепенно сокращается [4, 14, 15].

Диагностика ПМС

Диагноз ПМС — это диагноз-исключение, когда в процессе диагностического поиска задачей клинициста является исключение соматических и психических заболеваний, которые могут обостряться перед менструацией [1]. Важны тщательно собранный анамнез жизни и анамнез заболевания, соматическое и гинекологическое обследование.

Возраст не является значимым, поскольку любая женщина в период от менархе до менопаузы может испытывать симптомы ПМС. Согласно МКБ-10 для постановки диагноза ПМС требуется наличие одного симптома значительной тяжести без четкого уточнения степени тяжести симптомов [2, 16]. Проспективная ежедневная оценка предменструальной симптоматики — необходимый элемент диагностического поиска, для чего используются менструальные календари симптомов и визуально-аналоговые шкалы (ВАШ), позволяющие определить не только наличие конкретного проявления ПМС, но его выраженность и продолжительность относительно менструального цикла. Основа диагностики ПМС — циклическое появление симптомов.

Одним из наиболее распространенных симптомов ПМС является мастодиния (этот термин впервые применил Бильрот в 1880 г.) — субъективно неприятные ощущения в области молочной железы, ощущение отека, нагрубания и болезненности, повышенная чувствительность при прикосновении. Синдром мастодинии встречается как одно из проявлений предменструального синдрома, но может быть и признаком беременности, невроза, патологических процессов в молочных железах. До 50% женщин ежемесячно отмечают симптомы мастодинии, вызывающей психологический и физический дискомфорт, нарушение работоспособности и личных отношений, снижения качества жизни [11, 17, 18].

Причины мастодинии:

- резкие гормональные колебания во время пубертата, беременности, климакса;
- воспалительные процессы в области молочной железы (маститы неинфекционные или гнойные);
- доброкачественные или злокачественные опухоли железы (аденомы, рак);
- травмы, операции на железе, в том числе и пластика молочных желез;
- проявления предменструального синдрома;
- медицинские аборт, искусственные роды;
- прием комбинированных оральных контрацептивов, стимуляторов овуляции или диуретиков, большой размер груди при неправильно подобранном белье;
- отраженные боли при миалгиях, остеохондрозе, межреберной невралгии, сердечной боли;
- болезни печени и почек, обменные нарушения (особенно связанные с метаболизмом жиров);
- стрессы и неврозы.

По причине возникновения мастодинию условно подразделяют на физиологическую (пубертат, беременность, менопауза) и патологическую (симптом заболеваний молочных желез или соседних органов).

По характеру возникновения выделяют циклическую мастодинию (возникает регулярно, связана с фазами менструального цикла) и нециклическую (возникает без определенной периодичности).

Одним из проявлений мастодинии является мастопатия — кистозное или фиброзное перерождение ткани желе-

зы (при этом образуются уплотнения ткани). По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1984, мастопатия — фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Проявления мастодинии

Обычно циклические боли возникают в непосредственной связи с менструальным циклом, как правило, накануне менструации. Выше мы описывали патогенез возникновения задержки жидкости в организме. При мастодинии возникает:

- тянущая или ноющая, давящая боль в молочных железах;
- увеличение молочных желез в размере, их набухание;
- повышение чувствительности соска и ткани в молочных железах, дискомфорт при прикосновении;
- патологические ощущения возникают в обеих молочных железах.

Опасность мастодинии заключается в том, что она может быть первым признаком новообразований в молочных железах или воспалительных изменений в них, что требует консультации маммолога и дополнительного обследования [17, 19, 20].

Лечение ПМС может быть немедикаментозным, медикаментозным негормональным и патогенетически гормональным.

Применяют следующие группы гормональных препаратов:

- монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) или рилизинг-формы;
- гестагены — при подтвержденной недостаточности лютеиновой фазы или в форме внутриматочной рилизинг-системы;
- антиэстрогены (тамоксифен) — при циклической мастодинии;
- агонисты ГнРг (только при тяжелых формах ПМС).

Комбинированные гормональные контрацептивы применяют в виде таблетированных форм или рилизинг-форм (влагалищное кольцо, накожный пластырь) в классическом режиме использования (21 день — использование, 7 дней — перерыв). Желательно рекомендовать микродозированные монофазные препараты, а гестагенный компонент может иметь дополнительный антиминералокортикоидный эффект — дроспиренон [15, 21].

Классический режим приема КОК «27 + 7» можно изменить на схему «24 + 4» (24 дня — прием таблеток и 4 дня перерыва (этинилэстрадиол и дроспиренон)).

Известно, что прием КОК влечет определенные сложности: риск развития сосудистых и тромботических осложнений [22]. Гормональные препараты не рекомендуются курящим женщинам старше 35 лет, имеющим тромботические осложнения в анамнезе, страдающим тяжелой формой сахарного диабета, тяжелыми заболеваниями печени и при некоторых других заболеваниях.

В настоящее время не менее важное место в лечении ПМС с проявлениями мастодинии занимает гомеопатия, наибольший интерес вызывает препарат Мастопол®, который с успехом применяется и в лечении фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) [10, 20], в состав которого входят следующие компоненты:

- Conium maculatum (Conium) — кониум макулатум С6 — 0,075 г;

МАСТОПАТИЯ В ЗОНЕ РИСКА 80% ЖЕНЩИН



Мастопол® УСТРАНЯЕТ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ЗА 4 НЕДЕЛИ

НЕГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
растительного происхождения
с доказанной эффективностью

- ✓ активные компоненты эффективно воздействуют на факторы риска развития заболеваний;
- ✓ уменьшает объем и число кистозных образований у 60% пациентов;
- ✓ нормализует менструальный цикл;
- ✓ не вызывает побочных эффектов;
- ✓ не образует токсических метаболитов и не депонируется в тканях организма.

КУРС ЛЕЧЕНИЯ — 8 НЕДЕЛЬ



Регистрационный номер: ЛС — 001891 от 01.04.2011

Горячая линия: 8-800-333-999-1 www.mastopol.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

- *Thuja occidentalis* (Thuja) — туя окциденталис С6 — 0,075 г;
- *Hydrastis canadensis* (Hydrastis) — гидрастис канаденсис С3 — 0,075 г;
- *Calcium fluoratum* — кальций флюоратум С6 — 0,075 г.

В 2005 г. В.Н.Прилепской и соавт. было представлено сравнительное клиническое исследование лекарственного препарата Мастопол® у 30 пациенток репродуктивного возраста с ФКМ [20]. Мастопол® назначался по 1 таблетке под язык до полного рассасывания 3 раза в день в течение 8 недель. Мастопол® оказывал выраженный лечебный эффект на симптомы мастопатии, дисменореи, мастодии. К концу первого месяца у 40%, а к концу второго месяца — у 60% наблюдался выраженный лечебный эффект в виде исчезновения мастодии, у оставшихся 40% женщин наблюдалось уменьшение интенсивности симптомов. У 70% пациенток наблюдалось ослабление объективных признаков ФКМ. За время лечения препаратом Мастопол® не зарегистрировано ни одного случая нежелательных лекарственных реакций. Результат терапии в 90% случаев оценивался как «хороший» и «очень хороший».

Также оценивалось влияние препарата Мастопол® на состояние молочных желез у 60 пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой ФКМ и симптомами выраженной масталгии [23–25]. Пациентки были разделены на две группы: 1-я группа — 30 женщин репродуктивного возраста, средний возраст 24 года. Пациентки испытывали болезненность одной или обеих молочных желез, чаще всего во второй половине менструального цикла, усиливающуюся за несколько дней до начала менструаций; 2-я группа — 30 женщин репродуктивного возраста, средний возраст 35 лет, испытывали интенсивные боли в молочных железах, депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобию. Мастопол® в обеих группах назначался по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до или через 1 час после еды в течение 8 недель. Оценка эффективности лечения проводилась по результатам анализа субъективного состояния пациенток, клинического осмотра (маммография, радиотермометрия (РТМ), ультразвукового исследования (УЗИ)) до начала лечения, а также через 30, 60 дней после начала лечения. В результате проведенного лечения в 1-й группе пациенток после четырех недель приема у 66,7% исчезли симптомы мастодии, показатели УЗИ и РТМ-обследования свидетельствовали о лечебном эффекте препарата Мастопол®. Семь пациенток (23,3%) почувствовали уменьшение мастодии, у оставшихся трех пациенток улучшений не было отмечено. Через 8 недель у 90,0% наблюдался выраженный лечебный эффект. Данные РТМ, УЗИ, маммографические исследования показали симметрию в обеих железах. Кроме того, все пациентки в группе отмечали полное исчезновение мастодии. Во 2-й группе после четырех недель приема у 73,3% исчезли симптомы мастодии, данные УЗИ, маммографии и РТМ-исследования свидетельствовали о выраженном лечебном эффекте. Кроме того, у 46,7% наблюдался мягкий седативный эффект, снижение канцерофобии, тревожности. Через 8 недель у 86,7% (26 женщин из 30) наблюдалась симметрия в обеих молочных железах.

Авторы считают, что Мастопол® обладает высокой эффективностью для лечения мастопатии у женщин репродуктивного возраста. Также быстро устраняет симптомы мастодии. Лечебный эффект проявляется после четырех недель приема препарата. При приеме препарата у женщин во 2-й

группе наблюдалось снижение канцерофобии, тревожности, беспокойства.

На фоне применения препарата Мастопол® не зарегистрировано нежелательных лекарственных реакций.

А.Г.Солопова и соавт. (2014) в течение года наблюдали 67 женщин с мастопатией, ассоциированной с мастодией, которые получали Мастопол® в течение 8 недель с повторным курсом через один месяц. Критериями успешности терапии было отсутствие жалоб на болевые ощущения в молочных железах, нагрубание и отек молочных желез, нормализация менструального цикла, субъективное улучшение состояния. Через четыре недели после начала терапии у 25 женщин (36,7%) исчезли боли в молочных железах, у 19 женщин (28,3%) произошло улучшение состояния. Субъективные данные были подтверждены результатами УЗИ (уменьшение отека стромы молочной железы, снижение толщины железистого треугольника). У 23 женщин (34,3%) эффект не был достигнут. Терапия была продолжена. Через 8 недель по завершении первого курса терапии уже 68,7% (46 женщин) отмечали исчезновение боли. Применение препарата Мастопол® устраняло боль в молочных железах в предменструальный период и значительно улучшало состояние пациенток. При дальнейшем приеме препарата болевой синдром, нагрубание молочных желез были купированы у 62 (92,5%) пациенток. Наилучший эффект был достигнут после двух курсов приема препарата Мастопол®. Лишь у 4 женщин (6%) не был отмечен субъективный и объективный эффект. Мастопол® оказал положительное влияние и на менструальный цикл. В анамнезе большинства пациенток (61,2%) имели место нарушения менструального цикла. После курса терапии 51 (76,1%) пациентка подтвердила нормализацию менструального цикла. При этом улучшилось и общее состояние: снижение раздражительности, нервозности, ликвидация дискомфорта в груди [10, 25].

Эффективность лечения препаратом Мастопол® при мастодии, обусловленной ПМС и ФКМ в сочетании с мастодией, подтверждена и другими авторами, ни в одном случае серьезных нежелательных явлений и реакций зарегистрировано не было [17–19, 24, 26, 27].

По результатам проведенного исследования женщин, получающих Мастопол®, наблюдалось ослабление признаков ФКМ к концу второго месяца лечения, которое проявлялось уменьшением плотности и напряжения ткани молочных желез и симптомов мастодии. При приеме препарата у всех женщин наблюдалось снижение тревожности и беспокойства. По данным УЗИ после двух месяцев лечения у 60% и четырех месяцев лечения — у 80% женщин было получено объективное подтверждение положительной динамики, выражающееся в уменьшении размеров кистозных образований [24].

Таким образом, препарат Мастопол® имеет высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность в лечении женщин с ПМС и мастодией и при ФКМ, сочетающейся с мастодией, что позволяет его рекомендовать в широкую медицинскую практику. ■

Литература

1. Прилепская В. Н., Ледина А. В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии // Лечащий Врач. 2012, № 11, с. 1–4.
2. Унанян А. Л., Аракелов С. Э., Полонская А. С. и др. Предменструальный синдром: современные аспекты классификации, диагностики и лечения // Акушерство и гинекология. 2014, № 8, с. 133–136.
3. ACOG Committee on Practice-gynecology. ACOG practice bulletin: no 15:

- Premenstrual syndrome // Obstet. Gynecol. 2000; 95 (4, Suppl.): 1–9.
4. Серов В. Н., Тютюнник В. Л., Твердикова М. А. Предменструальный синдром: тактика ведения пациенток в амбулаторно-поликлинической практике // Русский медицинский журнал. 2010; 19: 1157–1162.
 5. Leminen H., Paavonen J. PMS and PMDD // Duodecim. 2013; 129 (17): 1756–1763.
 6. Freeman W., Halberstadt S. M., Rickels K. et al. Core symptoms that discriminate premenstrual syndrome // J Womens Health (Larchmt) 2011; 20 (1): 29–35.
 7. Ласачко С. А., Квашенко В. П., Яшина Е. Г. Диагностика и возможности терапии мастодинии в практике акушера-гинеколога // Новости медицины и фармации. 2007, 3 (207).
 8. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Предменструальный синдром. К вопросу о клинико-диагностических критериях // Фарматека. 2012, № 12, с. 90–95.
 9. Whelan A. M., Jergens T. M., Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in treatment of premenstrual syndrome: a systematic review // Can. J. Clin. Pharmacol. 2009; 16 (1): 407–429.
 10. Солопова А. Г., Сафаров А. А., Макацария А. Д. Применение Мастопол в лечении мастопатии и предменструального синдрома // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014, № 4, с. 38–41.
 11. Кузнецова И. В., Диль В. В. Предменструальный синдром и нарушения пищевого поведения // Акушерство и гинекология. 2014, № 11, с. 45–49.
 12. Duvan C. I., Cumaoglu A., Turhan N. O., Karasu C., Kafali H. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. 2011; 283 (2): 299–304.
 13. Yonkers K. A., O'Brien P. M., Eriksson E. Premenstrual syndrome // Lancet. 2008; 371 (9619): 1200–1210.
 14. Максимов М. Л. Лечение мастопатии и масталгии // Лечащий Врач. 2014, № 12, с. 25–27.
 15. Pearlstein T. B., Bachmann G. A., Zacur H. A., Yonkers K. A. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation // Contraception. 2005; 72 (6): 414–421.
 16. World Health Organization (WHO). International classification of diseases. 10 th ed. Geneva: Who; 1996.
 17. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Масталгия. Лечение Vitex agnus castus // Доктор.ру. 2012; 1: 13–19.
 18. Отчет «О результатах клинического исследования комплексного гомеопатического препарата Мастопол у больных с фиброзно-кистозным заболеванием», Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова. М., 2005.
 19. Горячева Л. А., Пинхосевич Е. Г. Фитотерапия при заболеваниях молочных желез. М., 1996. С. 3–5.
 20. Лекарева Т. М. Методы коррекции предменструального синдрома // Лечащий Врач. 2007, № 10, с. 56–60.
 21. Покуль Л. В. Природные и растительные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014, № 5, с. 41–44.
 22. Прилепская В. Н., Ледина А. В. Предменструальный синдром: эффективность лечения дроспиренонсодержащим контрацептивным препаратом // Медицинский совет. 2015, № 9, с. 29–33.
 23. Тагиева Г. Т. Мастопатия: негормональные методы лечения // Гинекология. 2004. Т. 6, № 5, с. 67–71.
 24. Чечулина О. В. Заболевания молочных желез как фактор нарушения репродуктивной функции женщин // Практическая медицина. 2012, 9 (65), с. 37–41.
 25. Хасанов А. А. Современные принципы лечения заболевания молочных желез у гинекологических больных // Практическая медицина 2013, № 8, с. 21–25.
 26. Мустафин Ч. К. Лечение мастопатии у женщин репродуктивного возраста с симптомами выраженной масталгии // Лечащий Врач. 2013, № 3, с. 32–35.
 27. Chang L. C. et al. Bioactive constituents of Thuja occidentalis // J. Nat. Prod. 2000; 63 (9): 1235–1238.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*
- Стоимость пакета **1800 руб.**

* Полный перечень ЗДЕСЬ www.lvrach.ru/special/book

Чтобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до **31 декабря 2015 г.**

Реклама

16+

Варианты течения гриппа во время беременности. Современные подходы к диагностике, лечению и акушерская тактика

В. Н. Кузьмин, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Рассмотрена проблема гриппа у беременных — возможные осложнения, тактика постановки диагноза, подходы к лечению пациенток, выбор срока и метода родоразрешения. Приведены основные группы противогриппозных препаратов.

Ключевые слова: беременные, грипп, осложнения, диагностика, лечение, этиотропная терапия.

Abstract. Problems of influenza in the pregnant were considered — potential complications, tactics of diagnosing, approaches to the treatment of the patients, choice of the term and method of delivery. Main groups of influenza preparations were presented.

Keywords: the pregnant, influenza, complications, diagnostics, treatment, etiotropic therapy.

В настоящее время проблема гриппа остается актуальной, особенно во время беременности, в связи с тем, что грипп как острое вирусное заболевание характеризуется коротким инкубационным периодом, выраженной общей интоксикацией, катаральными изменениями дыхательных путей и склонностью к бактериальным суперинфекциям.

Грипп относится к воздушно-капельным антропонозам и широко распространен во всем мире. Источник инфекции — больной человек или здоровые вирусоносители. Вследствие своей изменчивости вирус гриппа способен вызывать эпидемии, которые в странах северного полушария с умеренным климатом обычно возникают в ноябре-марте. Заболевание быстро и легко распространяется в общественных местах и различных учреждениях. В межэпидемический период вирус сохраняется в организме человека, определяя спорадическую заболеваемость. Беременные и женщины, находящиеся в послеродовом (постабортном) периоде, являются группой высокого риска по развитию гриппа и вызванных им серьезных осложнений. В период эпидемий и пандемий частота заболеваемости беременных гриппом достигает 50%, легочных осложнений — до 20%, число

летальных исходов превышает общепопуляционный показатель в 2,4 раза. Факторами риска заболеваемости и летальности беременных являются третий триместр гестации, курение, ожирение, молодой возраст (моложе 20 лет), фоновые заболевания органов дыхательной системы и ЛОР-органов.

Грипп классифицируют по серотипу вируса — А, В, С, вызвавшего заболевание, по возможной формулы — род вируса, тип его гемагглютинина и нейраминидазы, географическое происхождение, серийный номер и год выделения (например, А (H3N2) Виктория 35/72; А (H1N1) Калифорния 04/2009). Если привести всю формулу нельзя, указывают хотя бы тип вируса, например, А2.

По тяжести клинического течения гриппа выделяют: легкое течение, средней тяжести, тяжелое, молниеносное (гипертоксическая форма), по наличию или отсутствию осложнений — неосложненный или осложненный.

Возбудитель гриппа — РНК-содержащий вирус. Известны три серологических варианта (серовара) вирусов гриппа — А, В и С. Характерной особенностью вируса гриппа является способность часто менять свои поверхностные антигены — гемагглютинин и нейраминидазу, поэтому вакцинация не всегда эффективна. Для развития эпидемического процесса наиболее опасны серовары типа А, т. к. возникновение пандемий связано

с появлением нового подтипа вируса с существенно измененными антигенами. В периоды между пандемиями незначительно измененные варианты вируса гриппа типа А вызывают почти ежегодные эпидемические вспышки. Антигены вируса типа В изменяются в существенно меньшей степени и не систематически, а вирус типа С способен вызывать только спорадические случаи заболевания.

Вирус гриппа обладает тропностью к мукопротеинам секретов слизистых оболочек дыхательного тракта, которые расщепляются вирусной нейраминидазой. После этого вирус размножается в цилиндрическом эпителии, вызывая гибель клеток, повышение ломкости сосудистой стенки, что приводит к развитию геморрагического синдрома. В результате гематогенной диссеминации вируса гриппа возникают экстрареспираторные поражения. Циркуляторные расстройства лежат в основе поражения разных органов и систем. Первичные геморрагические гриппозные пневмонии характеризуются нарушениями микроциркуляции, кровоизлияниями и отеком легких. Сопутствующая бактериальная флора может быть причиной длительного течения заболевания и появления осложнений (синусита, отита, мастоидита, острого бронхита, вирусно-бактериальной пневмонии, пиелонефрита).

Виремия и интоксикация в I триместре беременности оказывают прямое повреждающее действие на эмбрион

вплоть до его гибели и/или прерывания беременности. При развитии вирусемии в более поздние сроки возможно гематогенное поражение последа и плода. Наибольшее число акушерских осложнений возникает при гриппе, перенесенном во II триместре гестации: инфекционное поражение и дисциркуляторные нарушения в плаценте впоследствии приводят к развитию плацентарной недостаточности, формированию задержки развития плода и гипоксии плода, преэклампсии; дистрофические изменения эпителии амниона — к маловодию.

Инкубационный период составляет 12–48 часов. Начинается грипп остро с выраженных симптомов интоксикации: озноба, повышения температуры до 38–40 °C и более, резкой слабости, головной боли, болей в мышцах, при движении глазных яблок — светобоязни, адинамией. Могут возникать головокружение, тошнота, рвота, диарея. Лихорадка длится 3–5 дней, снижение температуры происходит критически, с обильным потоотделением. Наиболее короткий, но с бурным подъемом температуры до 39,5–41 °C, лихорадочный период при гриппе А (H1N1), более длительный — при гриппе В. Позднее может быть более или менее длительный субфебрилитет. При осмотре отмечают гиперемии лица, шеи, инъекцию сосудов склер, потливость. Слизистые оболочки мягкого и твердого неба, глотки гиперемированы, с цианотичным оттенком. Язык обложен белым налетом. При исследовании крови выявляют лейкопению. В лихорадочный период в моче могут появиться белок, эритроциты, цилиндры. Катаральный синдром при гриппе выражен фарингитом, ринитом, ларингитом, особенно характерен трахеит. Наиболее грозным осложнением при гриппе является пневмония.

В настоящее время при гриппе принято выделять три формы пневмонии.

Первичная вирусная пневмония развивается в 1–3 сутки. Начальные проявления заболевания типичны для гриппа, однако уже в течение 12–36 часов больные отмечают нарастание одышки, которая часто сопровождается кашлем со скудным количеством мокроты и прожилками крови. В редких случаях возможно массивное кровохарканье. Прогрессирует дыхательная недостаточность, выражены тахипноэ, тахикардия, цианоз.

Вирусно-бактериальная (вторичная) пневмония — развивается к концу

1-й недели от момента заболевания гриппом. Интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять до 4 суток, в течение этого периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния больной. В большинстве случаев наблюдаются продуктивный кашель с гнойной или кровянистой мокротой, потрясающие ознобы и плевральные боли. В подавляющем большинстве случаев вирусно-бактериальной пневмонии причинным микробным фактором являются *Streptococcus pneumoniae* либо *Staphylococcus aureus*; могут играть роль атипичные возбудители (микоплазмы, хламидии).

Третичная бактериальная пневмония развивается на 2-й неделе от начала заболевания гриппом, вследствие повреждающих эффектов вируса гриппа на цилиарный эпителий, замедления мобилизации лейкоцитов, нарушения процесса нейтрализации бактерий полиморфно-ядерными фагоцитами. У большинства больных диагноз вторичной бактериальной пневмонии может быть поставлен на основании анамнеза. Обычно пациентка переносит типичный грипп, за которым следует период явного улучшения. Затем состояние быстро ухудшается: появляются вторая волна лихорадки с ознобом, боли в грудной клетке плеврального характера, кашель с гнойной мокротой, может быть кровохарканье. Наиболее частым бактериальным патогеном при данной форме пневмонии является *Streptococcus pneumoniae*, относительно часто выявляют и стафилококк — в 15–30% случаев. Более редки *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes*, еще реже встречаются грамотрицательные бактерии (*Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Klebsiella* spp.) и анаэробы (*Bacteroides* spp.).

В зависимости от выраженности интоксикации, сроков появления и характера осложнений при гриппе выделяют легкое течение, средней тяжести, тяжелое и молниеносное (гипертоксическая форма). Критериями тяжести заболевания служат выраженность общего интоксикационного синдрома, нарушения сознания, гемодинамическая нестабильность, острая дыхательная недостаточность, первичная и вторичная пневмония. Для тяжелой пневмонии при гриппе характерны быстрое развитие острой дыхательной недоста-

точности (48–72 часа), рефрактерность к проводимой терапии и гипоксемия.

Осложнения, повышающие риск летальных исходов для матери, при тяжелых и крайне тяжелых вариантах течения гриппа:

- 1) тахикардия, снижение артериального давления, вплоть до коллапса, развитие миокардита;
- 2) острый респираторный дистресс-синдром;
- 3) ДВС-синдром;
- 4) инфекционно-токсический шок.

Заболевание матери гриппом в I триместре гестации повышает риск врожденных пороков развития у детей (от 1% до 10%), самопроизвольного прерывания беременности (до 68,5%), если беременность прогрессирует, велика частота развития маловодия и задержки развития плода. После гриппа, перенесенного во II триместре, по сравнению с третьим чаще развиваются задержка развития плода, преэклампсия (25%), невынашивание беременности (показатель в 8 раз больше, чем у женщин, не заболевших гриппом, и в 5 раз выше, чем после других острых респираторных вирусных инфекций), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (3,2%), холестаз (7,3%), пиелонефрит (до 16%), анемия (до 80%).

Наибольший акушерский риск имеют беременные, вступившие в роды или родоразрешенные по медицинским показаниям в разгар инфекционного заболевания: у нихкратно выше частота преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременного излития околоплодных вод, кесаревых сечений. Тяжелые нарушения гемостаза и микроциркуляции, как проявление геморрагического синдрома, у пациенток с гриппом приводят к акушерским кровотечениям, гематомам малого таза как после кесарева сечения, так и при родах *per vias naturalis*.

Для постановки диагноза при сборе анамнеза уделяют особое внимание возможным контактам с больными.

Физикальное обследование имеет особое значение в диагностике осложнений гриппа. Внимательная аускультация позволяет своевременно заподозрить и диагностировать развитие острого бронхита, пневмонии.

Диагностика гриппа во время эпидемии не вызывает трудностей, в то время как спорадические случаи болезни требуют вирусологического исследова-

ния и лабораторного подтверждения. Материалом для полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа служит отделяемое из носоглотки. Серологический метод применяется редко, поскольку результаты доступны только через 1–2 недели.

Лейкопения в клиническом анализе крови $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ достаточно специфична для вирусной пневмонии, лейкоцитоз более $25 \times 10^9/\text{л}$, как правило, свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции. Повышение КФК, ЛДГ, АЛТ, АСТ является маркером поражения мышечной ткани: развития рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью.

При возникновении осложнений гриппа необходимость проведения рентгенографии легких, придаточных пазух носа, а также кратность этих исследований определяет консилиум врачей. Эхокардиография показана при подозрении на эндокардит, миокардит, экссудативный плеврит, сепсис.

Дифференциальную диагностику гриппа проводят с другими острыми респираторными заболеваниями (аденовирусная, респираторно-синцитиальная инфекция), синдромно-сходными инфекциями (корь, краснуха, скарлатина), острым ларинготрахеитом и бронхитом.

Для гриппа характерно тяжелое течение заболевания с выраженными признаками интоксикации, развитие осложнений (пневмония, бронхит, эндокардит, миокардит, синусит, отит и т. д.).

Особенности лечения гриппа у беременных

Не допустить развития осложнений в виде тяжелых вирусно-бактериальных пневмоний и предупредить репродуктивные потери.

При гриппе госпитализация показана больным с тяжелым и средней тяжести течением инфекции, а в период эпидемии — всем беременным с выраженным синдромом интоксикации, при гипертермии от 38°C , а при наличии хронических экстрагенитальных заболеваний — при гипертермии от $37,5^\circ\text{C}$. При развитии пневмонии госпитализация беременных обязательна, независимо от тяжести ее течения.

В связи с тем, что беременные женщины являются группой повышенного риска по развитию угрожающих жизни осложнений, в качестве этиотропной терапии им показано назначение противовирусных препаратов.

Дозы этиотропных препаратов при лечении гриппа

Таблица

Препарат	Лечение
Осельтамивир	1 капсула 75 мг или 75 мг суспензии 2 раза в день 5 дней, при тяжелом гриппе доза может быть увеличена до 150 мг 2 раза в день, курс — до 10 дней
Занамивир	Две ингаляции по 5 мг (всего 10 мг) 2 раза в день в течение 5 дней, курс — до 10 дней
Интерферон альфа-2b в суппозиториях	Легкой степени — 500 000 МЕ 2 раза в день 5 дней
	Средней степени — 500 000 МЕ 2 раза в день 5 дней, далее поддерживающая доза 150 000 МЕ 2 раза в день по 2 раза в неделю в течение 3 недель
	Тяжелой степени — 500 000 МЕ 2 раза в день 10 дней, далее поддерживающая доза 150 000 МЕ 2 раза в день по 2 раза в неделю в течение 3 недель
Умифеновир	200 мг 4 раза в день 5 дней

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) лечение беременных следует начинать как можно раньше (в течение первых 48 часов заболевания), не дожидаясь результатов лабораторных тестов. Лечение беременных с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания целесообразно начинать и в более поздние сроки. При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери.

Выделяют две основные группы противовирусных препаратов с доказанной клинической эффективностью — блокаторы М2-каналов (амантадин, римантадин) и ингибиторы вирусной нейраминидазы (занамивир, осельтамивир). Применение для лечения и профилактики гриппа многих других препаратов (например, дибазол, оксолиновая мазь, тебрефен*, флореналь*, интерферон в виде носовых капель, Амиксин, Циклоферон, Неовир) не имеет достаточно оснований с точки зрения доказательной медицины. Применение римантадина и амантидина не рекомендовано у беременных с гриппом в связи с большим числом штаммов, резистентных к данной группе препаратов, их способностью проникать через плаценту и оказывать эмбриотоксический эффект. В России используется отечественный препарат — умифеновир, действующий на вирусы гриппа А и В, в том числе и римантадин-резистентные штаммы. В период эпидемий гриппа А (H1N1) 2009–2011 гг. тератогенного действия умифеновира не зарегистрировано, однако крупномасштабных клиниче-

ских испытаний препарата не проводилось.

Информация по дозировке препаратов представлена в табл.

Другие специфические противовирусные препараты следует назначать с учетом эффективности против возбудителя конкретной эпидемии и безопасности при беременности.

Важным аспектом лечения пневмоний у больных с осложненными формами гриппа является выбор антибактериальной терапии. При постановке диагноза «пневмония», согласно существующим международным рекомендациям, антибактериальная терапия должна быть назначена в течение ближайших четырех часов. Этот показатель относится к числу индикаторов, по которым оценивают качество оказания лечебной помощи. У тяжелых больных способ введения антибиотиков — внутривенный.

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители — *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*) предпочтительнее использовать следующие схемы антибиотикотерапии:

- цефалоспорины III поколения ± макролид;
- защищенный аминопенициллин ± макролид.

При третичной бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители — метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, грамотрицательные микроорганизмы) обосновано назначение следующих препаратов (в различных комбинациях):

- цефалоспорины IV поколения ± макролид;
- карбапенемы;
- ванкомицин;
- линезолид.

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

У всех беременных с пневмонией должны определяться показатели сатурации кислорода. Адекватная респираторная поддержка является важнейшим и необходимым компонентом комплексной терапии беременной с гриппозной пневмонией.

Выбор срока и метода родоразрешения

Акушерская тактика при гриппе определяется несколькими аспектами: тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации. При тяжелом и среднетяжелом течении заболевания до 12 нед гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений рекомендуется прерывание беременности после излечения гриппа. При отказе пациентки от прерывания беременности необходима биопсия ворсин хориона для выявления хромосомных аномалий плода.

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения. Однако при невозможности устранения гипоксии на фоне искусственной вентиляции легких или при прогрессировании дыхательной недостаточности, развитии альвеолярного отека легких, а также при рефрактерном септическом шоке по жизненным показаниям в интересах матери показано досрочное родоразрешение путем операции кесарева сечения с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения.

В случае развития спонтанной родовой деятельности на фоне гриппа и пневмонии роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода. Необходимо проводить тщательное обезболивание, детоксикационную, антибактериальную терапию, респираторную поддержку, вводить препараты, улучшающие функции фетоплацентарного комплекса. Во втором периоде для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности ограничить потуги путем проведения пудендальной анестезии и/или эпизиотомии.

При необходимости быстрого окончания родов следует применить вакуум-экстракцию или наложить акушерские щипцы.

Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также умирающей женщине (для сохранения жизни плода). При необходимости оперативного родоразрешения в качестве анестезиологического пособия следует считать предпочтительными методы регионарной анестезии на фоне обязательной респираторной поддержки.

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения. В послеродовом (постабортном) периоде — назначить утеротоники на 2–3 дня и продолжить лечение гриппа и пневмонии, начатое до родов (выкидыша).

Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения решается индивидуально консилиумом врачей.

Для оценки состояния беременной, перенесших грипп, необходимы нормальная температура тела в течение 3 дней (после выписки из стационара больная приступает к работе не ранее 7 суток от нормализации температуры), отсутствие симптомов поражения респираторного тракта, восстановление нарушенных лабораторных показателей, отсутствие акушерских осложнений (беременности, послеродового периода).

В отношении проведения вакцинации от «сезонных» форм гриппа на этапе прегравидарной подготовки супружеских пар, планирующих беременность в период возможной эпидемии (с ноября по февраль). Во II и III триместрах вакцинация против гриппа может быть проведена комбинированными вакцинами, относительно безопасными в период гестации.

Возможно использование интраназального интерферона альфа-2b по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная — 15000–18000 МЕ) в течение 2 нед (разрешен к применению в течение всего периода беременности). Интерферон альфа-2b в суппозиториях применяют по 500000 МЕ 2 раза в день 5 дней. В период эпидемии гриппа допустима фармпрофилактика умифеновиром — по 200 мг два раза в неделю в течение 3 недель (не противопоказан беременным, в период эпидемий свиного гриппа 2009–2011 гг. проявил хорошую эффективность и отсутствие тератогенных свойств).

Беременных и родильниц, получавших подобные препараты после контакта с больным гриппом, следует информировать о том, что профилактика снижает, но не исключает риск заболевания.

Прогноз для матери и плода зависит от триместра гестации, в котором возникло заболевание, наличия преморбидного фона (курение, ожирение, фоновые заболевания органов дыхательной системы и ЛОР-органов), степени тяжести инфекционного процесса, наличия осложнений и своевременности начала противовирусной терапии. ■

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15–15–00109).

Литература

1. Белокриницкая Т. Е., Тарбаева Д. А., Трубицына А. Ю. Грипп А (H1N1)pdm09 и беременность. Новосибирск: Наука, 2014. 160 с.: ил.
2. Информационное письмо № 24–0/10/1–5039 от 25 августа 2009 г. (в редакции от 3 ноября 2009 г.) «Временные методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А/Н1N1».
3. Информационное письмо Минздравсоцразвития России «Грипп А / H1N1/и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия» от 28.11.2009. № 24–5/10/2–9533.
4. Кузьмин В. Н., Адамян Л. В. Вирусные инфекции и беременность. М.: Дипак, 2005. 176 с.
5. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М., 2009. 90 с.
6. CDC. Pregnant women and novel influenza A (H1N1) virus: considerations for clinicians. — June 30, 2009. URL http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant_guidance.htm (дата обращения: 24.11.2009).
7. CDC. Updated interim recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza for the 2009–2010 season. October 23, 2009. URL http://www.flu.gov/professional/hospital/pregnant_antiviral_message.htm (дата обращения: 24.11.2009).
8. CDC. <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/pregnant.htm>.
9. World Health Organization. Managing complications in pregnancy and childbirth. A guide for midwives and doctors. Geneva, WHO, 2009. URL http://www.who.int/making_pregnancy_safer/documents/9241545879/en/index.html (дата обращения: 13.11.2009).

Ретроспективный анализ показателей репродуктивного здоровья у женщин с оперированными яичниками в анамнезе

И. Т. Говоруха*,¹, доктор медицинских наук, профессор
Д. В. Демина**

* ФИПО ДонНМУ им. М. Горького, Донецк

** Донецкий РЦ охраны материнства и детства, Донецк

Резюме. У женщин с вмешательствами на яичниках в анамнезе чаще отмечаются нарушения менструального цикла, бесплодие. Наступившая беременность и роды часто имеют осложненный характер. Дети, рожденные матерями с оперативными вмешательствами на яичниках, чаще рождаются недоношенными и требуют проведения реанимационных мероприятий.

Ключевые слова: беременность, репродуктивное здоровье, экстрагенитальная патология, киста яичника, апоплексия яичника, преждевременные роды, бесплодие, синдром поликистозных яичников.

Abstract. Women with surgical treatment of ovaries in anamnesis more often have menstrual disorders, infertility. These patients more often have preterm delivery with complications. That is why children born by women with surgically operated ovaries more often are premature and need to be reanimated.

Keywords: pregnancy, reproductive health, extragenital diseases, ovarian cyst, ovarian apoplexy, premature labor, infertility, polycystic ovarian syndrome.

В последние годы в структуре гинекологической патологии наметилась тенденция к росту оперативных вмешательств на яичниках, частота которых, по данным различных авторов, варьирует в широких пределах — от 7% до 26% [1]. Немаловажную роль в этом играет распространенность доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников, составляющая 18–37% [2]. Существующие исследования доказывают влияние хирургического вмешательства на яичниках на формирование различных отклонений в репродуктивном здоровье женщины, таких как нарушение менструальной функции, бесплодие, невынашивание беременности [1–4]. Это обусловлено повышенной травматизацией тканей при операциях с последующим повреждением фолликулярного аппарата и нарушением кровоснабжения органа и снижением его функции. Предполагается, что степень выраженности данных отклонений во многом зависит от методики хирургического лечения и объема выполненной операции [1, 3].

Целью настоящего исследования стала оценка ретроспективного анализа анамнестических характеристик и уточнение их влияния на репродуктивное здоровье женщин с оперированными яичниками.

Материалы и методы исследования

Проанализированы статистические данные акушерских отделений Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (амбулаторных карт, индивидуальных карт беременных, историй родов) 150 женщин, имеющих в анамнезе оперированные яичники (основная

группа), и 150 — без оперированных яичников (контрольная группа).

Результаты и их обсуждение

Анализируя медицинскую документацию 4562 женщин, рожавших в Донецком республиканском центре охраны материнства и детства, выявлено, что у 310 из них в анамнезе были оперированы яичники, что составило 6,8%. Возраст пациенток варьировал от 20 до 48 лет. Распределение женщин по возрастным градациям осуществлялось следующим образом: 20–25 лет, 26–30 лет, 31–35 лет, старше 35 лет. При этом весомую долю заняли пациентки в возрасте от 26 до 30 лет, в основной группе их было 52 (34,7%), в контрольной — 60 (40,0%). Средний возраст женщин в основной группе составил $30,2 \pm 4,7$ года, в то время как в контрольной группе был статистически ниже — $28,7 \pm 4,9$ года ($p < 0,05$). Большинство пациенток находились в зарегистрированном браке: основная группа — 133 (88,7%) и контрольная группа — 132 (88,0%). Жителями города Донецка и городов Донецкой области являлись 142 (94,7%) беременных с оперированными яичниками в анамнезе и 140 (93,3%) — без вмешательств на яичниках. В социальном статусе преобладали работающие пациентки: 102 (68,0%) и 95 (63,3%) соответственно.

Изучая соматический анамнез в двух группах, отмечено, что экстрагенитальная патология выявлена у 101 (67,3%) женщины с оперированными яичниками и у 69 (46,0%) — без таковых на яичниках. В структуре соматической патологии весомое место занимали заболевания желудочно-кишечного тракта — 38 (25,3%) и 26 (17,3%) и болезни сердечно-сосудистой системы — 37 (24,7%) и 23 (15,3%), патология органов зрения — 23 (15,3%) и 19 (12,7%) соответственно ($p > 0,05$). В то же время в основной группе в 4 раза чаще диагностировались

¹ Контактная информация: doctor_git@mail.ru

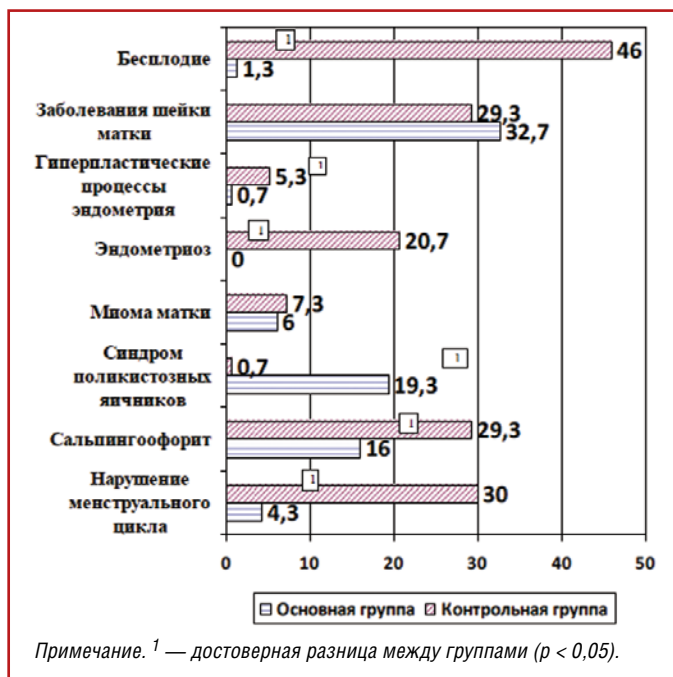


Рис. 1. Характеристики акушерского анамнеза

заболевания эндокринной системы — 38 (25,3%) и 9 (6,0%) в сравниваемой группе ($p < 0,05$).

Средний возраст менархе в группах составил $13 \pm 1,3$ года, что соответствовало общепопуляционным данным ($p > 0,05$). В основной группе встречаемость нарушений менструального цикла в семь раз превышала показатели в группе сравнения ($p < 0,001$). Кроме того, у пациенток с хирургическими вмешательствами на яичниках достоверно чаще регистрировался отягощенный гинекологический анамнез. При этом воспалительные процессы придатков матки отмечены у 44 (29,3%) пациенток с оперированными яичниками, синдром поликистозных яичников — у 29 (19,3%), гиперпластические процессы эндометрия — у 8 (5,3%), бесплодие — у 69 (46,0%) ($p < 0,05$). По частоте встречаемости другой гинекологической патологии в группах значимой разницы не прослежено ($p > 0,05$) (рис. 1). В структуре показаний к хирургическому лечению лидировали кисты и кистомы яичников — 108 (72,0%) случаев, затем следовали синдром поликистозных яичников — 29 (19,3%) и апоплексия яичников — 13 (8,7%). Интересно отметить повышенную частоту встречаемости правосторонней локализации процесса в случае кист и кистом яичников 55 (50,9%). Изучая данные гистологических заключений полученного операционного материала, были зафиксированы следующие результаты: фолликулярные кисты — 39 (36,1%), эндометриозидные кисты — 29 (26,9%), цистаденомы — 21 (19,4%), тератомы — 12 (0%), параовариальные кисты — 6 (5,6%). Хирургическое лечение преимущественно осуществлялось лапароскопическим доступом — 85 (56,7%) случаев. В структуре выполненного объема были представлены следующие варианты оперативных вмешательств на яичниках: резекция яичников — 71 (47,3%), цистэктомия — 58 (38,7%), овариоэктомия — 8 (5,3%), ушивание ткани яичника — 7 (4,7%), аднексэктомия — 6 (4,0%). Другие произведенные в анамнезе гинекологические операции распределились следующим образом: сальпингэктомия в основной группе выполнена у 15 (10,0%) женщин и 3 (2,0%) — в контрольной группе, миомэктомия у 2 (1,3%) и 1 (0,7%) соответственно. Реконструктивные вмешательства по восста-

новлению репродуктивной функции выполнены у 12 (8%) пациенток из основной группы и отсутствовали в контроле. Представленные особенности анамнестических характеристик отражают их влияние на формирование нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с оперированными яичниками.

У женщин с вмешательствами на яичниках в анамнезе отмечено увеличение самопроизвольных абортов (18 (12,0%) против 8 (5,3%) в контроле), замерших (15 (10,0%) и 7 (4,7%)) и внематочных беременностей (7 (4,7%) и 4 (2,7%) соответственно) (рис. 2). Это свидетельствует о недостаточной предгравидарной подготовке пациенток на этапе планирования беременности. Установлены различия по паритету: повторнородящих женщин наибольшее число зафиксировано в контрольной группе. При этом у 63 пациенток с вмешательствами на яичниках у 58 (92,1%) роды были срочными, у 5 (7,9%) — преждевременными. В группе контроля из 86 родов эти показатели составили 81 (94,1%) и 5 (5,8%) соответственно.

В большинстве случаев, а именно у 148 (98,7%) женщин контрольной группы, беременность наступила самостоятельно, тогда как в основной группе только у 115 (76,7%). Репродуктивная функция восстановлена у 35 (23,3%) пациенток с оперированными яичниками в анамнезе и у 2 (1,3%) в контрольной группе, в том числе: методом экстракорпорального оплодотворения — у 18 (12,0%) и 1 (0,7%) соответственно. Метод инсеминации спермой был использован по одному случаю в каждой группе. Гормональная коррекция бесплодия применена только в основной группе — у 16 (10,7%) женщин. Необходимо отметить, что осложнения течения беременности в 2 раза чаще встречались у пациенток с оперированными яичниками — 134 (89,3%) и 68 (45,3%) соответственно ($p < 0,05$). Случаи преждевременного разрыва плодных оболочек произошли у 25 (16,7%) женщин с вмешательствами на яичниках, в то время как у пациенток без операций на яичниках — у 10 (6,7%) ($p < 0,05$).

Изучая структуру родов, выявлено, что в основной группе беременных в 5 раз чаще наблюдались преждевременные роды — 20 случаев (13,3%), в контрольной группе этот показатель составил 4 (2,7%) ($p < 0,05$). Срочные роды были в 130 (86,7%) и 146 (97,3%) случаях соответственно. Операция кесарева сечения произведена у 64 (42,7%) и у 37 (24,7%) пациенток в контроле.

Послеродовые осложнения были выявлены только у двух (1,3%) родильниц с оперированными яичниками, из них у одной — по поводу раннего послеродового гипотонического кровотечения произведена экстирпация матки без придатков, а у другой —



Рис. 2. Характеристики гинекологического анамнеза

по поводу лохиометры применена мануальная вакуум-аспирация для эвакуации содержимого из полости матки.

В группе женщин с оперированными яичниками с учетом 8 двоен и 3 троен и случаев антенатальной гибели плода проанализировано состояние 161 новорожденного и 153 детей в контрольной группе с учетом 3 двоен.

В основной группе родилось 28 (17,4%) недоношенных детей, тогда как в контрольной группе — 6 (3,9%) ($p < 0,05$). Высокий процент недоношенных детей обуславливает риск неблагоприятных последствий для процессов адаптации новорожденных в неонатальном периоде. В реанимационных мероприятиях нуждались 32 (19,9%) ребенка основной группы против одного (0,7%) в контроле. Перинатальные потери среди детей от матерей с оперированными яичниками в анамнезе составили 67,1% (11 детей из 164, рожденных живыми и мертвыми), в том числе 3 (18,3%) мертворождения (3 из 164) (антенатальная гибель) и 49,7% (8 детей из 161, рожденных живыми) — ранняя неонатальная смертность, в контрольной группе таких случаев не было.

Выводы

1. У женщин, имеющих операции на яичниках, чаще наблюдаются нарушения менструального цикла (30,0% против 4,3% у пациенток без таковых, $p < 0,05$), бесплодие (46,0% против 1,3%, $p < 0,05$). Это свидетельствует о влиянии хирургических вмешательств на функцию яичников и развитие спячного процесса, в связи с чем эти пациентки чаще нуждаются в проведении коррекции infertility (23,3% против 1,3%, $p < 0,05$).
2. Установлено, что у женщин с оперированными яичниками в анамнезе, по сравнению с пациентками, у которых таковые отсутствуют, отмечена тенденция к увеличению частоты само-

произвольных абортов (12,0% против 2,3%), замерших (10,0% против 4,7%) и внематочных беременностей (4,7% против 2,7%), что свидетельствует о недостаточной предгравидарной подготовке на этапе планирования беременности.

3. Роды у женщин с оперированными яичниками чаще происходят преждевременно (13,3% против 2,7% у пациенток без вмешательств на яичниках, $p < 0,05$), имеют патологический характер (48,0% против 28,0%, $p < 0,05$), в том числе за счет операции кесарева сечения (42,7% против 24,7% соответственно, $p < 0,05$).
4. Дети от матерей с оперированными яичниками чаще, чем новорожденные у женщин без вмешательств на яичниках, рождаются преждевременно (17,4% против 3,9%) и нуждаются в проведении реанимационных мероприятий (19,9% против 0,7% соответственно). Перинатальная смертность среди детей от матерей с оперированными яичниками составляет 67,1%, в том числе мертворождения — 18,3%, ранняя неонатальная смертность — 49,7%. ■

Литература

1. Мусаев Р.Д. Функциональное состояние яичников у женщин репродуктивного возраста после различных методов хирургического вмешательства на придатках матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 22 с.
2. Зейналов С.М., Кадырова А.С. Малоинвазивная хирургия в диагностике и лечении придатков матки // Эндоскопическая хирургия. 2007. № 2. С. 61–63.
3. Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. М.: Трида, 2005. 256 с.
4. Страховецкий В.С. Репродуктивне здоров'я жінок, які перенесли апоплексію яєчника // Здоров'я жінки. 2009. № 4. С. 156–158.

ОДИН НОМЕР бесплатно











Эффекты препаратов при лечении воспалительных заболеваний кишечника во время беременности и лактации*

Таблица

Препарат	Категория безопасности FDA	Беременность	Период лактации
Сульфасалазин	B	Риск развития ядерной желтухи у недоношенных. Назначается с приемом фолиевой кислоты 2 мг/сут	Безопасен. Необходимо снижение доз при желтухе новорожденных
5-АСК	B	Безопасно в дозах, не превышающих 3 г/сут. Более высокие дозы потенциально нефротоксичны	Безопасны
Кортикостероиды	C	Возможно безопасны. Риск развития расщелины неба на фоне приема высоких доз в I триместре. Депрессия коры надпочечников плода при приеме высоких доз на поздних сроках беременности	Безопасны (через 4 часа после приема препарата)
Азатиоприн, 6-МП	D	Потенциальный риск развития пороков плода, невынашивания беременности, внутриутробной задержки роста плода, иммуносупрессии	Низкий риск, возможно, лечение совместимо с кормлением грудью
Метотрексат	X	Противопоказан из-за высокого риска мутагенных и тератогенных эффектов	Противопоказан
Циклоспорин	C	Возможен риск преждевременных родов и маловесности плода	Не рекомендуется
Метронидазол	B	Безопасен короткими курсами (менее 10 дней) во II и III триместрах. Не рекомендуется длительный прием высоких доз	Не рекомендуется
Ципрофлоксацин	C	Дефекты развития хрящевой, костной тканей. Не рекомендуется длительный прием	Мало данных о безопасности у людей. Не рекомендуется
Рифаксимин	C	Нет данных о безопасности у людей. Тератогенен у животных	Нет данных о применении у людей
Инфликсимаб Адалimumаб	B	Низкий риск побочных эффектов. Нежелателен прием в III триместре	Возможно, лечение совместимо с кормлением грудью
Урсодезоксихолевая кислота	B	Низкий риск	Возможно, лечение совместимо с кормлением грудью

* Ю. Б. Успенский, Г. А. Григорьева. О проблеме репродуктивного здоровья женщин с воспалительными заболеваниями кишечника // Лечащий Врач. 2012. № 4.

Лекарственные препараты, рекомендуемые для купирования основных симптомов СРК (Римские критерии III, 2006)*

Таблица

Клинический симптом	Препарат	Доза
Диарея	Лоперамид Колестирамин Алосетрон	2–4 мг в сутки (максимально до 12 мг) 4 г при приеме пищи 0,5–1 мг 2 раза в сутки (при тяжелом течении СРК у женщин)
Запор	Псиллиум Метилцеллюлоза Поликарбофил кальция Лактулоза Сорбитол (70%) Полиэтиленгликоль 3350 Тегасерод Магния гидроксид	3,4 г 2 раза в сутки во время приема пищи (затем индивидуальный подбор дозы) 2 г 2 раза в сутки при приеме пищи (затем индивидуальный подбор дозы) 1 г 4–5 раз в сутки 10–20 г 2 раза в сутки 15 мл 2 раза в сутки 17 г в 200 мл воды 4 раза в сутки 6 мг 2 раза в сутки (при СРК у женщин) 2–4 столовых ложки в сутки
Боли в животе	Спазмолитики Трициклические антидепрессанты Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	4–5 раз в сутки Начинать с 25–50 мг (затем индивидуальный подбор дозы) Начинать с малых доз с последующим повышением дозы

М. Д. Ардатская, Т. Б. Топчий, Ю. Н. Лощина, М. А. Калашникова Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки // Лечащий Врач. 2015. № 12.

«Квартет здоровья» — новая концепция современной профилактической медицины

Л. О. Ворслов*, ¹, кандидат медицинских наук

И. А. Тюзиков**, кандидат медицинских наук, профессор РАЕ

С. Ю. Калинин*, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Гусакова***

Ю. А. Тишова*, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

** Клиника профессора Калининко, Москва

*** ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, Москва

Резюме. Изложена концепция «Квартета здоровья» как важной составляющей современной профилактической медицины, направленной на увеличение продолжительности и качества жизни. Концепция основывается на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и представляет собой комплексную метаболическую терапию.

Ключевые слова: «Квартет здоровья», менопауза, эстрогены, прогестерон, тестостерон, андрогенный дефицит (гипогонадизм), возраст-ассоциированные болезни.

Abstract. There is a concept of the «Health quartet» as an important component of modern preventive medicine, aimed at increasing the duration and quality of life reported in this article. The concept is a complex metabolic therapy based on an understanding of the pathogenic mechanisms of cellular aging.

Keywords: «Health quartet», menopause, estrogen, progesterone, testosterone, androgen deficiency (hypogonadism), age-associated diseases.

В последнее десятилетие особенно возрос интерес к антивозрастной медицине. И это вполне понятно, так как ожидаемая продолжительность жизни населения Земли неуклонно растет и в целом ряде стран уже превышает 80 лет. Соответственно, неуклонно растет и количество возраст-ассоциированных болезней (так называемых болезней цивилизации), а также желание людей как можно дольше оставаться здоровыми, активными и красивыми. Крепкое здоровье, высокая стрессоустойчивость и работоспособность, внешняя привлекательность и свежесть — именно ради этих составляющих биологической молодости люди тратят немалые ресурсы на борьбу со старением.

Сегодня человечество пришло к пониманию, что красота и молодость зависят не только от косметических средств, которые мы используем наружно, ученые доказали — красо-

та идет изнутри. Регулярная физическая активность, рациональное питание с высоким содержанием пищевых волокон и витаминов, отказ от вредных привычек — основа хорошего самочувствия и долголетия. Однако в современном постоянно меняющемся мире этого оказывается недостаточно.

Определение концепции «Квартет здоровья»

Основываясь на понимании патогенетических механизмов клеточного старения и развития основных болезней цивилизации: ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа, мы сформулировали концепцию «Квартета здоровья» — комплексной метаболической терапии. Понятие «метаболическая терапия» подразумевает лечение, направленное в первую очередь на поддержание или восстановление клетки как наименьшей единицы живого, ее физиологических функций, структуры тканей и организма в целом. Термин «метаболическая» подчеркивает характер терапии, направленной на восстановление гормонально-биохимического

фона, соответствующего 30–35-летнему возрасту пациента.

Компонентами «Квартета здоровья» являются:

- 1) половые гормоны (поддержание их физиологического уровня; заместительная гормональная терапия при дефиците половых гормонов);
- 2) витамин D (поддержание его физиологического уровня, прием препаратов витамина D при выявлении его дефицита);
- 3) омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (постоянный прием);
- 4) тиоктовая или альфа-липоевая кислота (АЛК) (постоянный прием).

Каждый компонент «Квартета здоровья» обоснован и одинаково важен.

Половые гормоны: источник молодости, красоты и энергии

В современной медицинской литературе часто можно встретить неверное традиционное представление о половых гормонах, согласно которому якобы существуют только «мужские» (андрогены) или только «женские» (эстрогены, прогестерон) половые

¹ Контактная информация:
levors@mail.ru

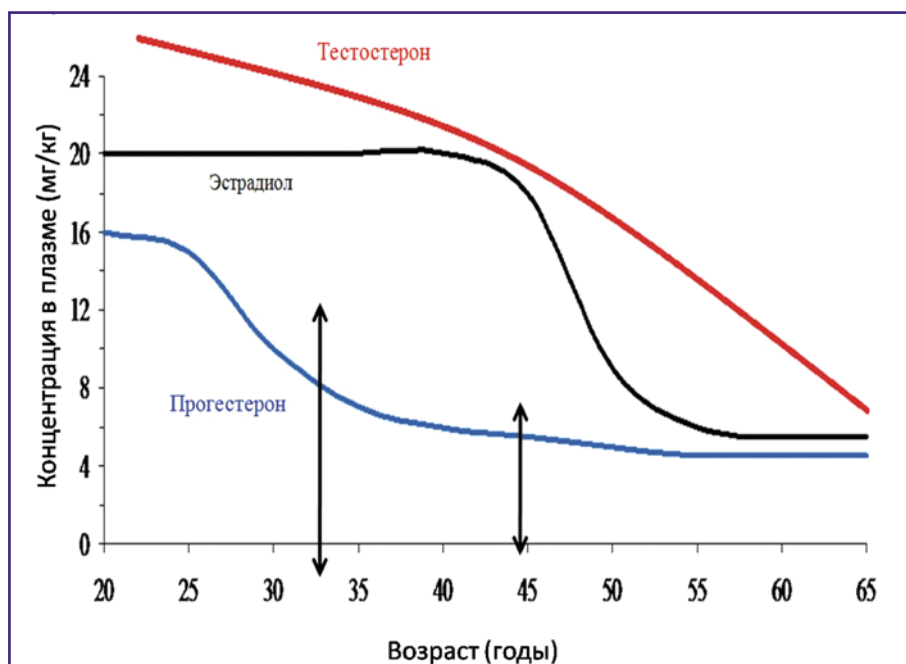


Рис. 1. Последовательность развития дефицита половых гормонов при старении женщины (Burger H. G. Androgen production in women // Fertil Steril. 2002. Vol. 77. Suppl 4: S3–5. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions // Maturitas. 2013. Vol. 74 (3). P. 230–234)

гормоны, применение которых нецелесообразно, недопустимо и даже опасно у представителей противоположного пола. Мы не согласны с такой постановкой вопроса в принципе! Дело в том, что все половые гормоны (а также витамин D) являются представителями одного гормонального семейства — стероидных гормонов, которые синтезируются, во-первых, из одного биохимического предшественника (7-дигидрохолестерола), во-вторых, имеют общего гормонального «прародителя-прогормона» — прогестерон, а в-третьих, синтезируются по практически одинаковой схеме как у мужчин, так и у женщин, что объединяет все эти гормоны в своеобразную гормональную систему половых стероидных гормонов. В этой связи традиционное деление половых гормонов на «женские» и «мужские» нужно считать ошибочным и некорректным. В организме и мужчин, и женщин происходит природный синтез всех половых стероидных гормонов (прогестерона, андрогенов, эстрогенов), которые крайне необходимы для качественной жизни во все периоды.

Так, эстрогены у обоих полов являются основными регуляторами костного метаболизма, обеспечивая прочность костной ткани и защиту от остеопении/остеопороза. Кроме того, эстрогены у обоих полов являются активными гормонами, отвечающими

за познание, память, когнитивность и другие функции центральной нервной системы. У мужчин подавляющее большинство эстрогенов образуется из тестостерона за счет ароматизации, и без этого биохимического процесса тестостерон не оказывает полноценные физиологические эффекты в организме мужчины. Эстрогены у мужчин моделируют либидо и поведение,

за которые тоже отвечает тестостерон. Часто можно слышать фразу, что тестостерон — король гормонов и гормон королей! Это так, но у каждого короля должна быть преданная свита, которая поддержит в трудную минуту, обеспечит безопасность короля и не даст королю сделать нечто неподобающее. Так вот именно эстрогены являются такой своеобразной свитой для короля-тестостерона. Кроме того, как и у женщин, эстрогены у мужчин отвечают за процессы гидратации и поддержание тургора кожи, регулируют образование кожного коллагена (эластичность кожи), рост волос, процессы сперматогенеза и т. д. [1, 2].

Известно, что с возрастом уровень половых гормонов (эстрогенов, андрогенов, прогестерона) снижается, проявляясь в конечном итоге состоянием менопаузы у женщин и возрастного дефицита тестостерона (андропаузы) у мужчин (рис. 1). Примерно с 30 лет и далее до конца жизни ежегодно мужчина в среднем теряет около 1,5–2,0% свободного наиболее активного тестостерона. Считается, что мужчины, обладающие изначально более высоким уровнем тестостерона в молодости, имеют больше шансов как можно дольше не испытать проявлений возрастного андрогенного дефицита (ВАД) (рис. 2). Таким образом, в отличие от женщин, у подавляющего большинства которых менопауза возникает в довольно узком временном

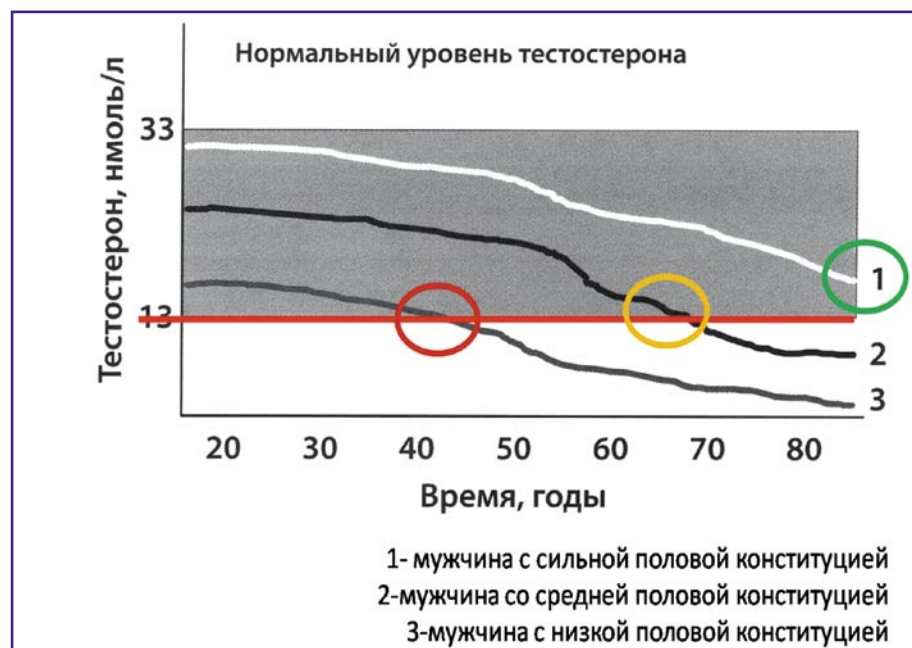


Рис. 2. Индивидуальные сроки наступления возрастного дефицита тестостерона (возрастного гипогонадизма) у мужчин (Калинченко С. Ю., Тюзиков И. А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.)

Таблица 1

Формы и метаболиты витамина D в организме человека		
1	D ₂ (эргокальциферол)	Поступает в организм с продуктами растительного происхождения
2	D ₃ (холекальциферол)	Образуется в коже под влиянием УФ-В излучения из 7-дегидрохолестерола или поступает в организм с продуктами животного происхождения
3	25(OH)D ₃ (25-гидрокси-холекальциферол), кальцидол	Печеночный метаболит витамина D ₃ , основной показатель обеспеченности организма витамином D
4	1,25(OH) ₂ D ₃ (25-дигидрокси-холекальциферол), кальцитриол	Почечный метаболит витамина D ₃ , обеспечивающий основные биологические эффекты витамина D (собственно D-гормон)

интервале (45–55 лет), у мужчин такого временного ограничения с физиологической точки зрения нет, поэтому мы говорим об индивидуальных для каждого мужчины потенциальных сроках наступления ВАД [3–5].

Снижение уровня половых гормонов является одним из ключевых моментов запуска и развития процессов старения и возраст-ассоциированных заболеваний. Современные врачи знают, что диагностировать дефицит половых гормонов нужно как можно раньше, не дожидаясь основных проявлений менопаузы или андропаузы. Так, первыми признаками дефицита эстрогенов и прогестерона у женщин являются истончение и сухость кожи и слизистых, появление морщин, ухудшение роста и качества волос и ногтей, «приливы», набор веса, раздражительность, эпизоды депрессивного настроения, появление общей слабости и апатии, болевой синдром. Первыми признаками дефицита андрогенов и у мужчин, и у женщин являются снижение полового влечения, ухудшение половой функции, мышечная слабость, нарушения мочеиспускания.

Заместительная терапия половыми гормонами сегодня хорошо изучена. Обычно терапию симптомов менопаузы у женщин начинают с комбинированных (эстрогены в сочетании с прогестероном) препаратов заместительной терапии. Очень важно подобрать правильный препарат и его дозу. Имеет значение не только количество эстрогенов, но и количество и форма препарата прогестерона, который должен быть максимально метаболически нейтральным и не оказывать иных, кроме прогестагенных, эффектов [5]. На сегодняшний день наиболее безопасной формой препаратов менопаузальной гормональной терапии являются комбинированные препараты, содержащие 17-β-эстрадиол (биоидентичный натуральному эстрадиолу) и дидроге-

стерон (наиболее метаболически нейтральный гестаген).

Для коррекции андрогенного дефицита используются препараты тестостерона. Сегодня во всем мире лицензировано большое количество лекарственных форм тестостерона для внутримышечного, субдермального (подкожного), трансдермального (накожного), перорального и буккального применения, которые являются одинаково безопасными и эффективными (уровень Ib, степень A) [4].

Правильно подобранная заместительная терапия половыми гормонами должна быть частью общей стратегии поддержания здоровья мужчин с ВАД и женщин в пери- и постменопаузе, включающей также рекомендации относительно образа жизни, диеты, физических упражнений, отказа от курения, когнитивной тренировки и безопасных уровней потребления алкоголя [4, 5].

Витамин D: фундамент антивозрастной метаболической терапии

Традиционные представления о витамине D связаны прежде всего с его ключевой ролью в кальциево-фосфорном обмене и влиянии на минеральную плотность костной ткани [6]. В последнее время произошло обогащение существующих представлений, и сегодня известно, что витамин D является по сути стероидным гормоном, обладающим целым рядом важных эффектов на различные органы и ткани, которые крайне необходимы для обеспечения широкого спектра физиологических процессов и оптимального состояния здоровья человека.

В последние десятилетия было подтверждено участие витамина D и ассоциированных с ним механизмов в профилактике развития раковых трансформаций в различных органах, аутоиммунных состояний и инфекционных заболеваний [7, 8]. Накоплен

значительный материал о взаимосвязи дефицита витамина D с ожирением, инсулинорезистентностью, неблагоприятным влиянием на толерантность к глюкозе и развитием сахарного диабета [9, 10].

По сути, достаточный уровень витамина D необходим человеку на протяжении всей жизни: от периода новорожденности до самой глубокой старости, поскольку он регулирует активность крайне важных генов (свыше 1000 генов, локализованных в разных хромосомах, что составляет около 3% всего генома человека), нарушение функции которых закономерно сопровождается низкой продолжительностью и качеством жизни и ускоренным старением человека [11].

Витамин D синтезируется в организме человека самостоятельно из 7-дегидрохолестерола (производного холестерина, 7-DHT) под действием ультрафиолетовых В-лучей (УФ-В) солнечного света или поступает в организм с некоторыми продуктами питания, такими как рыбий жир, масло, яйца, молоко. Витамин D, получаемый из продуктов питания и в виде пищевых добавок, а также образующийся при пребывании на солнце, биологически инертен. Для активации и превращения в активную форму D-гормона [1,25(OH)₂D] в организме должны пройти два процесса гидроксилирования. Таким образом, под термином «витамин D» мы понимаем целую группу биологически активных веществ, куда входят инертный витамин D, получаемый из пищи и синтезированный в коже, промежуточная (транспортная или депо) форма и активный метаболит витамина D (табл. 1).

По данным разных исследований, от 50% до 75% населения Земли страдает от недостатка витамина D разной степени выраженности [12]. Более того, с возрастом происходит снижение уровня витамина D даже у людей, проживающих в регионах с достаточным

уровнем инсоляции. Поэтому проблема дефицита витамина D в организме человека носит глобальный характер и привлекает к себе внимание огромного количества специалистов различных направлений.

В группе риска по развитию дефицита витамина D находятся грудные младенцы, пожилые люди, люди с ограниченным пребыванием на солнце (менее двух часов в день), темнокожие, люди с ожирением, с заболеваниями, сопровождающимися нарушением всасывания жиров, а также население стран, расположенных севернее 35-й параллели в северном полушарии (т. е. вся территория России) [13, 14].

Как показали исследования последних лет, для сохранения здоровья необходимо поддерживать в крови уровень витамина D (в виде транспортной 25(OH)D3 формы) не менее 40 нг/мл. Только достижение такой концентрации 25(OH)D3 позволяет в несколько раз снизить риск развития возраст-ассоциированных заболеваний, таких как остеопороз, сахарный диабет (СД) 2-го типа, различные виды онкологических и аутоиммунных заболеваний, и увеличить продолжительность жизни по сравнению с теми, у кого уровень 25(OH)D3 в крови составляет 25 нг/мл и ниже [15, 16].

Для лечения недостаточности и дефицита витамина D традиционно используются препараты холекальциферола (витамина D₃). Схема подбора дозы препарата витамина D₃ в зависимости от исходной концентрации 25(OH)D3 приведена на рис. 3. Следует отметить, что применение препаратов витамина D₃ является абсолютно безопасным, так как данная форма витамина D является неактивной и под-



Рис. 3. Расчет ежедневной дозы витамина D для обеспечения его достаточного сывороточного уровня для взрослого человека средним весом 68 кг

вергается дальнейшему метаболизму в организме до гормона D в зависимости от индивидуальной потребности.

Омега-3: почему у эскимосов нет инфарктов?

В 1956 году профессор Хью Синклер, заинтересовавшийся, почему у гренландских эскимосов практически не бывает сердечно-сосудистых заболеваний, доложил в Оксфорде данные проведенных им исследований и наблюдений, свидетельствующих о том, что причиной столь удивительного парадокса является рацион эскимосов, который состоял исключительно из рыбы и тюленьего жира — натуральных источников омега-3 ПНЖК. Работы Х. Синклера не получили должного признания в свое время,

однако проведенные в дальнейшем исследования подтвердили существование «эскимосской легенды» и выявили причину, обуславливающую ее существование.

Действительно, у гренландских эскимосов статистика фиксировала небывало низкую заболеваемость инфарктом миокарда — 2:100 000 населения (для сравнения, в Калифорнии на сегодняшний день этот показатель составляет 280:100 000!), очень редкие случаи возникновения бронхиальной астмы и практически полное отсутствие заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа! Проведенный мультифакторный анализ полученных за четверть века данных показал, что причина парадокса заключается в высоком содержании в пищевом рационе омега-3

Основные эффекты тиоктовой кислоты (АЛК)	
Известные эффекты тиоктовой кислоты	Область терапевтического применения
Улучшение углеводного обмена	• Инсулинорезистентность • Сахарный диабет 2-го типа, независимо от тяжести течения и степени компенсации
Липотропное и антиоксидантное действие	• Дислипидемия и атеросклероз (профилактика и лечение) • Заболевания печени любой этиологии (гепатиты, цирроз печени, алкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит)
Антиоксидантное действие	• Гемолитические анемии • Пожилой возраст • Хронический стресс • Избыточный радиационный фон • Тяжелые инфекции • Полиневропатии любой этиологии (диабетическая, алкогольная, токсическая, травматическая и др.) • Различные отравления (тяжелыми металлами, мышьяком, фосфорорганическими соединениями, цианидами, этанолом, ототоксическими и химиотерапевтическими препаратами)

полиненасыщенных жирных кислот, а именно эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) [17, 18].

Так началась эра накопления данных о незаменимых омега-3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) как основе рациональной терапии, направленной прежде всего на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, а в целом — на профилактику и лечение возраст-ассоциированных заболеваний.

На сегодняшний день существует необходимая доказательная база, достаточная для утверждения, что каждый человек, проживающий в регионе с обедненным содержанием омега-3 ПНЖК в рационе (вся территория России), должен дополнительно к пище принимать препараты, содержащие ЭПК и ДГК для профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, инфекционных хронических заболеваний, увеличения продолжительности и качества жизни в целом [19].

Актуальной дозой для взрослого россиянина является дополнительный к пище постоянный ежедневный прием от 2000 мг омега-3 ПНЖК в расчете на сумму ЭПК и ДГК. Диапазон оптимальных доз для достижения терапевтических целей находится от 3 до 4 г/сут. Максимальной терапевтической дозой является 8 г/сут.

Как можно охарактеризовать показания к назначению препаратов омега-3 ПНЖК? По сути, показанием необходимо считать весь жизненный цикл человека. Действительно, все незаменимые компоненты мы должны получать либо с пищей, либо в виде лекарственных препаратов. Другой альтернативы нет.

Являясь субстратом для производства цитокинов, некоторых гормонов, омега-3 ПНЖК служат сигнальными регуляторными молекулами, участвующими в построении миелиновых оболочек, клеточных мембран, обеспечении их функциональности, регуляции проницаемости, текучести, эластичности, являются активаторами нормального деления стволовых клеток, активаторами синтеза регуляторных белков, отвечают за когнитивные функции и еще десятки разнообразных других.

Показаниями для назначения омега-3 ПНЖК являются [19]:

- все сердечно-сосудистые заболевания, включая ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, нарушения ритма, артериальную

гипертонию, нарушения ритма сердца, профилактику внезапной коронарной смерти;

- ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 1-го и 2-го типа;
- невропатия любого генеза, болезнь Альцгеймера, деменция, рассеянный склероз;
- аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, склеродермия, ювенильный артрит);
- бронхиальная астма;
- артрозы, артриты, остеопороз;
- алопеция, атопические дерматиты, псориаз и др.

Учитывая, что ЭПК и ДГК относятся к незаменимым жирным кислотам и период полувыведения составляет около 8 часов, мы рекомендуем ежедневный прием суточной дозы в течение дня.

Важными критериями выбора конкретного препарата для назначения и приема являются, кроме стоимости лечения, количество ЭПК и ДПК в капсуле, концентрация этих кислот в капсуле. Согласно нашим наблюдениям и теоретическим обоснованиям целесообразно использовать препараты, концентрация ЭПК + ДГК в которых составляет не менее 50%.

Альфа-липовая (тиоктовая) кислота: защита

от окислительного стресса

Окислительный стресс — это состоятельность антиоксидантной системы организма, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней или молекулярных форм (АФК) — свободных радикалов. Свободные радикалы — нестабильные атомы и соединения, действующие как агрессивные окислители и в результате повреждающие жизненно важные структуры организма. Свободные радикалы образуются при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды (плохая экология, курение, хроническая интоксикация, УФ-облучение). Кроме того, выработка свободных радикалов может увеличиваться при сахарном диабете и инсулинорезистентности, ожирении, артериальной гипертензии, возрастном снижении половых гормонов как у мужчин, так и у женщин. Также выработка свободных радикалов является неотъемлемой составляющей частью процесса старения [20, 21].

Альфа-липовая кислота (АЛК) и промежуточный продукт ее обмена — дигидролипоевая кислота — являются одними из самых эффективных эндогенных антиоксидантов [22]. АЛК была впервые выделена в 1951 году L.J. Reed и его сотрудниками из бычьей печени и изначально носила название «витамин N», что подчеркивало ее незаменимость и важность для функции нервной ткани (витамины — незаменимые вещества, поступающие с пищей, N — «невро»). Однако витамином она не является по химической структуре, к тому же в небольшом количестве образуется в организме, что не позволяет отнести ее к абсолютно незаменимым жирным кислотам. Тем не менее, стоит отметить крайне низкое ее содержание в продуктах питания, в то время как в условиях окислительного стресса отмечается повышенный расход АЛК, и ее суточная потребность для взрослого человека достигает около 300 мг в сутки [23].

К сожалению, ее терапевтическая ценность недооценена, а показания к назначению необоснованно сужены. Между тем, исходя из представлений о биохимических свойствах АЛК (табл. 2), истории ее изучения и доказанной эффективности в лечении, в том числе невропатии любой этиологии, показания к ее применению должны быть значительно расширены [24]. Кроме того, АЛК является не только универсальным антиоксидантом, но и повышает эффективность любой другой терапии.

Альфа-липовая кислота — уникальный полноценный компонент «Квартета здоровья», крайне необходимый при наличии проявлений окислительного стресса. В отсутствии выраженных проявлений окислительного стресса альфа-липовая кислота также необходима каждому человеку, начиная с 35–40-летнего возраста, поскольку примерно с этого возраста естественная антиоксидантная защита организма начинает ослабевать. Средняя суточная терапевтическая доза АЛК, на наш взгляд, должна составлять 300–600 мг. В терапевтической практике традиционно используются таблетированные препараты АЛК, капсулы с АЛК и в/в инъекции.

Необходимость применения «Квартета здоровья» в качестве основы профилактической и антивозрастной терапии не вызывает сомнений, и основная его задача — не только профилактика

и лечение возраст-ассоциированных заболеваний, но и увеличение продолжительности и качества жизни. ■

Литература

1. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Тишова Ю. А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. 2014; 4: 8–12.
2. Тюзиков И. А., Калинин С. Ю., Ворслов Л. О., Тишова Ю. А. Роль эстрогенов в мужском организме. Часть 2. Частная клиническая эндокринология и патофизиология эстрогенов у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. 2015; 1: 23–30.
3. Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M., Arver S., Kalinchenko S., Tishova Y., Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // Aging Male. 2015. Vol. 18, № 1. P. 5–15.
4. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с.
5. De Villiers T. J., de Gass M. L. S., Haines C. J., Hall J. E., Lobo R. A., Pierroz D. D., Rees M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // Climacteric. 2013. № 16. P. 203–204.
6. Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
7. Gandini S., Boniol M., Haukka J. et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma // Int J Cancer. 2011; 128 (6): 1414–1424.
8. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 26–34.
9. Forouhi N. G., Ye Z. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies // Diabetologia. 2012; 55 (8): 2173–2182.
10. Ju S. Y., Jeong H. S., Kim do H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis // J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (3): 1053–1063.
11. Jurutka P. W., Whitfield G. K., Hsieh J. C., Thompson P. D., Haussler C. A., Haussler M. R. Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression // Rev Endocr Metab Disord. 2001; 2 (2): 203–216.
12. Mithal A. Treatment of vitamin D deficiency. Endocrine case management ICE/ENDO 2014 Meet-the professor, Endocrine society. 2014; p. 37–39.
13. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 (7): 1911–1930.
14. Chen T. C., Chimeh F., Lu Z., Mathieu J., Person K. S., Zhang A., Kohn N., Martinello S., Berkowitz R., Holick M. F. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D // Arch Biochem Biophys. 2007; 460 (2): 213–217.
15. Pludowski P., Holick M. F., Pilz S., Wagner C. L., Hollis B. W., Grant W. B., Shoenfeld Y., Lerchbaum E., Llewellyn D. J., Kienreich K., Soti M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence // Autoimmun Rev. 2013; 12 (10): 976–989.
16. The Vitamin D Society. URL: <http://www.vitamindsociety.org/benefits.php>.
17. Djousse L., Pankow J. S., Eckfeldt J. H. et al. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study // Am. J. Clin. Nutr. 2001; 74: 612–619.
18. Lee K. W., Lip G. Y. H. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease // Q. J. Med. 2003; 96: 465–480.
19. Kotwal S., Jun M., Sullivan D., Perkovic V., Neal B. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2012; 5 (6): 808–818.
20. Rattan S. I. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals // Free Radic Res. 2006. Vol. 40, № 12. P. 1230–1238.
21. Kaneto H., Katakami N., Matsuhisa M., Matsuoka T. A. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis // Mediators Inflamm. 2010. Vol. 2010. P. 453892.
22. Maitra I., Serbinova E., Trischler H. et al. α-Lipoic acid prevents buthionine sulfoximine-induced cataract formation in newborn rats // Free Rad Biol Med. 1995. Vol. 18, № 4. P. 823–829.
23. Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of α-lipoic acid. Lipoic acid in health and disease/Ed. by J. Fuchs, L. Packer, G. Zimmer. N. Y., 1997. P. 337–359.
24. Ворслов Л. О., Калинин С. Ю., Гаджиева И. В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета». Часть первая: метаболическая невропатия — легко диагностировать, трудно лечить. Эффективная фармакотерапия // Урология и нефрология. 2013. № 1. С. 32–37.

AND

Эй энд Ди, Япония

КАЖДЫЙ ДЕНЬ В РОССИИ ПОКУПАЮТ
В СРЕДНЕМ 1000 ТОНОМЕТРОВ A&D UA-777 **

ТОНОМЕТР №1 в РОССИИ*

Прибор для измерения артериального давления и частоты пульса UA-777

*Лидер по общей сумме продаж тонометров в аптеках России в рублях по данным ЗАО «Группа ДСМ» за период с января 2010 г. по январь 2015 г.

** За 2013 год по данным ЗАО «Группа ДСМ» в аптеках РФ было продано 374 207 тонометров UA-777. Таким образом, среднее арифметическое количество продаваемых в год (365 дней) тонометров составляет 1025 штук или в среднем 1000 тонометров в день.



Бесплатная горячая линия ЭЙ ЭНД ДИ РУС 8 800 200-03-80 | www.and-rus.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: этиопатогенез, клиника, лечение

В. В. Смирнов, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. В статье освещены принципы регуляции стероидогенеза в надпочечниках в норме и патологии. Приводятся современные данные о этиологии, патогенезе, клинике, лечении врожденной дисфункции коры надпочечников у детей.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, дети, стероидные гормоны, низкорослость, лечение.

Abstract. The article deals with the principles of the regulation of steroidogenesis in the adrenal glands in normal and pathological conditions. Modern data on the etiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment of congenital adrenal hyperplasia are presented.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, children, steroid hormones, stunting, treatment.

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром) является наследственным заболеванием, в основе которого лежит ферментативный дефект на различных этапах стероидогенеза, приводящий к дефициту синтеза кортизола и/или альдостерона. В настоящее время получены сведения о генетических дефектах этого заболевания, разработаны методы пренатального и неонатального скрининга 21-гидроксилазного дефицита. Своевременная диагностика и правильное лечение способствуют нормальному формированию физического и полового развития.

Физиология надпочечников

Надпочечники состоят из двух анатомических слоев: коркового и мозгового. Корковая ткань имеет три зоны, которые вырабатывают различные стероидные гормоны: клубочковая, пучковая и сетчатая. Исходной структурой биосинтеза этих гормонов является холестерин. Он синтезируется в самих надпочечниках из ацетата и частично поступает с микрочастицами липопротеидов низкой плотности. В митохондриях из холестерина образуется прегненолон. В разных зонах послед-

ний подвергается различным превращениям.

В клубочковой зоне из него образуется прогестерон, с последующим синтезом дезоксикортикостерона (ДОК) — соединения, обладающего умеренной минералокортикоидной активностью. Основным продуктом клубочковой зоны является альдостерон с максимальным минералокортикоидным эффектом. Альдостерон в почечных канальцах задерживает натрий и выводит калий.

В пучковой зоне прегненолон через ряд промежуточных продуктов превращается в 17 α -гидроксипрогестерон, последний под воздействием фермента 21-гидроксилазы превращается в 11-дезоксикортизол, предшественник кортизола.

Среди продуктов пучковой и сетчатой зоны имеются С-19 стероиды, обладающие андрогенной активностью, — дегидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион, тестостерон. Андрогеновая активность надпочечниковых стероидов в основном обусловлена их способностью преобразовываться в тестостерон.

В процессе стероидогенеза принимают участие несколько ферментных систем. Для биосинтеза кортизола и альдостерона необходимы 21-гидроксилаза и 11-гидроксилаза, которые экспрессируются только в надпочечниках. Другие ферменты являются общими для надпочечников и гонад [1]. Контролирует глюкокор-

тикоидную функцию надпочечников аденокортикотропный гормон гипофиза (АКТГ) по типу обратной связи. Синтез и секреция альдостерона зависят от ренин-ангиотензиновой системы, уровня калия в сыворотке крови и в меньшей степени от гипофиза.

Этиопатогенез

Ферментативные дефекты при ВДКН обусловлены мутациями генов. В настоящее время выявлены многочисленные точечные мутации генов, определяющих тот или иной дефицит ферментов, коррелирующий с клиникой глюко- и минералокортикоидной недостаточности и выраженностью вирилизации.

Надпочечники секретируют стероиды, единым субстратом которых является холестерин. Под влиянием 11 α -гидроксилазы из него образуются все предшественники кортикостероидов. При дефекте этого фермента нарушается синтез всех гормонов коры надпочечников — глюкокортикоидов, минералокортикоидов, андрогенов и формируется липоидная гиперплазия надпочечников, очень редкая форма заболевания. Практически все больные умирают в раннем детском возрасте.

Кортизол, местом синтеза которого является кора надпочечников при участии ферментов 17-гидроксилазы, 21-гидроксилазы, 3 β -гидроксистероид дегидрогеназы (3 β -ГДСД), образуется через промежуточные продукты

обмена 17 α -оксигидропрогестерон и 11-дезоксикортизол.

Минералокортикоиды находятся под контролем 3 β -ГСД, 21-гидроксилазы, 11 β -гидроксилазы и синтезируются в клубочковой зоне надпочечников.

Синтез андрогенов происходит в сетчатом слое коры надпочечников и у большинства больных с ВДКН не страдает.

В подавляющем числе случаев выявляется дефицит фермента 21-гидроксилазы, который встречается с частотой 1:14000 новорожденных, а в Российской Федерации 1:9500. Диагностика этого заболевания важна с первой недели жизни ребенка. Другие формы ВДКН встречаются редко: дефект STAR, дефицит 11 α -гидроксилазы, дефицит 17 α -гидроксилазы, 3 β -ГСД, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы [2].

Дефицит 11 β -гидроксилазы вызывает нарушение синтеза кортизола и приводит к избыточной продукции 11-дезоксикортикостерона, который способствует задержке натрия и воды в организме. Артериальная гипертензия и вирилизация наружных половых органов характерная картина для этой формы ВДКН.

Фермент 3 β -ГСД участвует в биосинтезе минералокортикоидов, глюкокортикоидов, андрогенов. При дефиците этого фермента рано развиваются симптомы обезвоживания, рвота. Наружные половые органы как у девочек, так и у мальчиков имеют черты гермафродитного строения из-за дефицита активных андрогенов.

Снижение активности 17-гидроксилазы приводит к нарушению синтеза кортизола и половых гормонов, что обуславливает недоразвитие наружных гениталий у мальчиков и гипогонадизм у девочек в пубертатном периоде.

21-гидроксилаза участвует в биосинтезе кортизола и минералокортикоидов. При умеренном дефиците этого фермента снижается продукция кортизола, что вызывает повышение секреции АКТГ. Минералокортикоидная недостаточность чаще сопровождается грубым дефицитом 21-гидроксилазы. Снижение выработки дезоксикортикостерона и альдостерона стимулирует рениновую активность плазмы и, соответственно, ангиотензина II.

При ВДКН дефект перечисленных ферментных систем, обеспечивающих синтез глюкокортикоидов в системе гипоталамус—гипофиз—

надпочечники, по принципу обратной связи вызывает избыточное выделение аденогипофизом АКТГ, который приводит к значительному повышению предшественников кортизола или альдостерона с избыточной одновременной продукцией адреналовых андрогенов.

В базальных клетках аденогипофиза помимо АКТГ образуется α - и β -меланоцитостимулирующие гормоны, общим предшественником которых является проопиомеланокортин. Продукция последнего стимулируется кортиколиберином, гормоном гипоталамуса и угнетается кортизолом.

Клинические особенности

В практике врача встречаются три основные формы болезни: вирильная, сольтерияющая и реже гипертоническая.

Вирильная форма ВДКН развивается при умеренном дефиците фермента 21-гидроксилазы и связана с действием надпочечниковых андрогенов, без выраженных симптомов глюко- и минералокортикоидной недостаточности.

Активная вирилизация плода начинается с 20–25 недели гестации, когда запускается гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. При рождении наружные половые органы девочек имеют гетеросексуальное строение: различная степень гипертрофии клитора; сращенные большие половые губы напоминают мошонку, что формирует единое мочепооловое отверстие у основания клитора — урогенитальный синус. У некоторых больных внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные половые органы чрезвычайно сходны с мужскими, и нередко девочкам при рождении присваивается мужской гражданский пол. Гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, мочепооловое отверстие открывается чаще снизу ствола на разном уровне его протяженности, давая повод для постановки диагноза «гипоспадия» [3].

Формирование наружных половых органов у мальчиков происходит по изо-сексуальному типу — при рождении ребенка можно заметить небольшое увеличение полового члена. Следует отметить, что в период новорожденности поставить диагноз вирильной формы ВДКН у мальчиков весьма затруднительно, т. к. явных нарушений в развитии половых органов не определяется. Однако у некоторых боль-

ных мужского пола с рождения можно заметить увеличение полового члена, морщинистость мошонки, пигментацию срединного шва пениса, кожи мошонки, срединной линии живота, ареолы сосков.

В постнатальном периоде продолжается избыточная секреция андрогенов, усиливаются симптомы вирилизации. Если диагноз ВДКН не поставили своевременно, не начато соответствующее лечение, то вследствие анаболического действия андрогенов в первые годы дети быстро растут, у них активно развивается скелетная мускулатура, появляется грубый голос, гирсутизм (оволосение по мужскому типу на лице, груди, животе, конечностях), т. е. признаки маскулинизации. У девочек увеличивается размер клитора, отмечается его напряжение. У мальчиков ускоряется рост полового члена, рано появляются эрекции.

У девочек в пре- и пубертатном периоде отсутствуют вторичные половые признаки и менструации. Повышенная секреция андрогенов надпочечниками по принципу обратной связи блокирует выделение гонадотропинов в аденогипофизе. У девочек по этой причине яичники уменьшены в размерах, с множественными кистами, матка недоразвита, а у мальчиков угнетается развитие тестикул — они остаются допубертатными. У взрослых, не леченных больных, нередко наблюдается олигоспермия. У лиц обоего пола значительно ускоряется дифференцировка скелета («костный» возраст опережает паспортный). К 10–12 годам происходит закрытие эпифизарных зон роста костей, что определяет конечную низкорослость больных. Пропорции тела у них нарушены: широкий плечевой пояс, узкий таз, хорошо развитая мускулатура. У девочек не развиваются молочные железы [4].

Степень выраженности влияния андрогенов при дефиците 21-гидроксилазы связана с индивидуальными особенностями метаболизма предшественников андрогенов и различием в активности периферических рецепторов андрогенов.

Сольтерияющая форма обусловлена более выраженным дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Болезнь проявляется с первых недель после рождения и представляет серьезную угрозу жизни больному ребенку. Клинически эта форма характеризуется рвотой, расстройством стула, дегидратацией, снижением артериального давления (АД).

У таких детей следует обратить внимание на потемнение кожи, реже — слизистых оболочек. Происходит быстрая потеря массы тела ребенка, что можно охарактеризовать как аддисонический криз. Клинические проявления болезни связаны со снижением биосинтеза альдостерона, что приводит к потере натрия через почки, кишечник, потовые железы. Эти симптомы болезни являются ведущими и часто приводят к диагнозу острого кишечного токсикоза и экзикоза как инфекционного, так и ферментативного характера (лактазная недостаточность).

Особенности в нарушении строения наружных половых органов у девочек быстро направляют мысли врача на возможность ВДКН. У мальчиков диагноз вызывает определенные затруднения. Однако именно эта форма болезни приводит впервые к правильному диагнозу у них при соответствующих электролитных нарушениях и результатах других лабораторных инструментальных методов обследования.

Гипертоническая форма ВДКН встречается в популяции в 10 раз реже, чем предыдущие формы, и обусловлена дефектом гена, контролирующего 11β -гидроксилазу. Дефицит этого фермента приводит к недостаточному образованию кортизола, что стимулирует выработку АКТГ. Повышается количество стероидов, предшествующих ферментативному блоку: 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона, надпочечниковых андрогенов. В клинической картине болезни, кроме симптомов вирилизации, повышение АД за счет 11-дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоидной активностью. Это способствует задержке натрия и жидкости в организме. Последние два фактора приводят к повышению АД, которое обнаруживается в связи с трудностью его измерения у детей раннего возраста в 3–4 года, вследствие длительно текущей гипертонии могут быть выражены изменения со стороны глаз, сердца и почек. Имеется корреляция между степенью вирилизации наружных половых органов и артериальной гипертензией. При этой форме ВДКН отсутствует гиперплазия юкстагломерулярного аппарата и уровень активности ренина в плазме не повышен [3].

При ВДКН у детей обоих полов истинный пубертат наступает позже. У девочек нормальный менструальный цикл может быть только при применении сбалансированной гормональной

терапии. Но у детей, лечение которых начато поздно, после появления сесамовидной косточки (рентгенография кисти рук), возможно преждевременное половое развитие. Причина этого феномена объясняется активацией гипоталамуса после уменьшения выделения надпочечниковых андрогенов в результате глюкокортикоидной терапии. В этих случаях ростовой прогноз ухудшается.

У девочек с дефицитом 21-гидроксилазы в раннем возрасте преобладают маскулинный тип телосложения, а также мальчишеские черты поведения — предпочтение механических игрушек, более жесткий тип общения со сверстниками. Интеллектуальное развитие таких детей не страдает.

Новорожденный, имеющий бисексуальное строение наружных половых органов, должен быть обязательно осмотрен эндокринологом и урологом. Необходимо провести пальпацию в области расщепленной мошонки на наличие тестикул. При отсутствии их назначается ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и надпочечников. У больных с женским биологическим полом видны гипоплазированная матка, надпочечники увеличены в размере, однородны, с четкими ровными контурами. При длительном течении заболевания надпочечники становятся аденоматозными с неровными краями.

Диагностика

С первых дней жизни ребенка вирильная и сольтерияющие формы болезни характеризуются высоким уровнем 17-оксипрогестерона в крови, который в 10–100 раз превышает нормальные показатели (15–20 нмоль/л). С учетом суточного ритма исследование 17-оксипрогестерона достаточно проводить один раз, в интервале от 7 до 9 часов утра, для чего необходимо взять каплю крови ребенка на фильтровальную бумагу на 2–5 день жизни. Неонатальный скрининг эффективен для диагностики классических форм дефицита 21-гидроксилазы. Известна возможность проведения этого теста и со слюной ребенка, а также в амниотической жидкости в первый триместр беременности с целью пренатальной диагностики ВДКН. В нашей стране неонатальный скрининг проводят с 2006 г. При положительном результате повторно проводят исследование. В сомнительных случаях с целью подтверждения

заболевания проводят ретестирование с использованием tandemной масс-спектрометрии и молекулярно-генетического анализа [5, 6].

Важным диагностическим критерием служит определение тестостерона, но в более поздние сроки — с 4–5 месяцев жизни. Уровень его обычно повышается в 5–10 раз по сравнению с нормальными показателями (0,17–0,7 нмоль/мл).

Помогает в диагностике дефицита 21-гидроксилазы повышение уровня АКТГ, а у больных с сольтерияющей формой одновременно возрастает активность ренина плазмы. При гипертонической форме ВДКН повышен уровень 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона в крови, непосредственных предшественников ферментативного блока 11β -гидроксилазы. В диагностике неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы и дифференциальной диагностике редких форм ВДКН является проба с синактеном с определением широкого спектра стероидов.

При рождении ребенка с интерили гетеросексуальным строением наружных гениталий обязательным диагностическим методом исследования должно являться определение полового хроматина и кариотипа. Выявление кариотипа 46XX у такого ребенка с большей вероятностью может говорить о наличии 21-гидроксилазной недостаточности. Иногда указанные исследования необходимы и у мальчиков с двусторонним брюшным крипторхизмом и гипоспадией уретры, что также может вызвать сомнение в правильном установлении пола ребенка.

Характерным признаком сольтерияющей формы ВДКН при лабораторном исследовании является нарастание уровня натрия и хлора. Изменяется соотношение натрия к калию в сторону снижения. Гиперкалиемия может быть выявлена и на электрокардиографии. Всем новорожденным мужского пола с клиническими признаками обезвоживания, сочетающимися с гиперкалиемией и гипонатриемией, необходимо исследовать содержание 17-оксипрогестерона в крови.

Для диагностики ВДКН и уточнения половой принадлежности необходимо проводить УЗИ надпочечников, матки, яичников. В норме на УЗИ надпочечники имеют треугольную или округлую форму, при ВДКН определяется их гиперплазия, которую одновре-

менно необходимо дифференцировать с андростеромой. При опухолях надпочечников проба с дексаметазоном должна быть отрицательной, высокая концентрация ДГЭА-С не изменяется на этом фоне. В настоящее время используется также компьютерная томография надпочечников и внутренних гениталий.

Лечение

Основной задачей лечения является заместительная терапия глюкокортикоидами при вирильной форме и глюко- и минералокортикоидами — при сольтерической форме ВДКН. Назначение этих гормонов подавляет избыточную секрецию АКТГ и снижает уровень стероидов, секреция которых повышена в результате ферментативного дефекта. При регулярном применении кортикостероидов уменьшается вирилизация гениталий, дети нормально растут, у девочек под влиянием собственных овариальных гормонов развиваются молочные железы, происходит становление менструального цикла. У мальчиков в обычные сроки начинается истинное половое развитие, появляется сперматогенез.

При лечении вирильной формы ВДКН используются глюкокортикоиды: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон. Последние два препарата обладают пролонгированным эффектом, поэтому могут быстро привести к симптомам передозировки. В настоящее время в связи с появлением таблетированной формы гидрокортизона (Кортеф) рекомендуется начинать лечение, особенно детей раннего возраста, этим препаратом. Он назначается из расчета $10\text{--}20\text{ мг/м}^2$ поверхности тела. У детей грудного возраста суточная потребность в гидрокортизоне может быть выше, но длительное применение его в максимальной дозе может вызвать побочные действия. Препарат распределяется в течение суток равномерно ($7.00\text{--}15.00\text{--}20.00$). Преднизолон и особенно дексаметазон обладают более выраженным подавляющим эффектом на продукцию АКТГ передней доли гипофиза. Эти препараты следует рекомендовать детям старшего возраста, у которых зоны роста близки к закрытию. Суточная доза данных препаратов подбирается индивидуально и составляет для преднизолона $2\text{--}4\text{ мг/м}^2$, для дексаметазона $0,25\text{--}0,3\text{ мг/м}^2$. Распределять преднизолон следует в соответствии с суточным ритмом АКТГ в 2 приема:

в 6–7 часов утра $1/2\text{--}1/3$ дозы и $2/3$ или $1/2$ вечером перед сном. Дексаметазон, учитывая его длительную биологическую активность (36 часов), принимается однократно в вечерние часы. Лечение глюкокортикоидами должно проводиться ежедневно и пожизненно [7].

Критериями компенсации при вирильной форме болезни являются нормализация темпов роста и полового развития, скелетного созревания, отсутствие признаков прогрессирования вирилизации и кризов острой надпочечниковой недостаточности, снижение 17α -гидропрогестерона и тестостерона в крови. При возникновении у больных интеркуррентных заболеваний необходимо увеличивать дозы глюкокортикоидов в $1,5\text{--}2$ раза.

Детям с сольтерической формой ВДКН необходимо назначить минералокортикоиды. Среди них широко в практике используется флудрокортизон, в таблетке которого содержится $0,1\text{ мг}$ препарата. Суточная доза составляет $0,05\text{--}0,3\text{ мг}$ и распределяется в $2\text{--}3$ приема: утром, перед обедом, иногда перед сном. Лечение следует начинать с меньших доз — $1/4\text{--}1/2$ таблетки. В дальнейшем под контролем общего состояния больного и уровня электролитов крови, а также данных электрокардиографии (ЭКГ) дозу корректируют. У детей первого года жизни потребность в минералокортикоидах выше и у некоторых детей может составлять $0,3\text{ мг}$ в сутки. С пищей рекомендуется дополнительно принимать поваренную соль ($1\text{--}4\text{ г}$). Об адекватности применяемой дозы можно судить по показателю рениновой активности, который снижается при избыточной дозе и повышается при недостаточности.

Критериями правильного лечения сольтерической формы ВДКН являются исчезновение дегидратации, тошноты, рвоты, нормализации АД, содержания натрия и калия в сыворотке крови. Следует обратить внимание на необходимость наиболее адекватной терапии этих больных. Нужно помнить, что перерыв в лечении неизбежно приводит к рецидиву заболевания, а большие дозы глюкокортикоидов — к быстрому нарастанию веса, гипертонии, появлению стрий на коже, матронизму, остеопорозу, снижению иммунитета, образованию язв в желудке и кишечнике, повышению уровня сахара в крови. В связи с этим необходим систематический контроль дозы препарата по данным 17ОНП , а также уровня актив-

ности ренина в плазме. Содержание 17ОНП в сыворотке может превышать нормальные показатели не более чем в 2 раза.

При возникновении у больных ВДКН интеркуррентных заболеваний, протекающих с фебрильной температурой, рвотой, а также хирургических вмешательств необходимо увеличивать дозы глюкокортикоидов в $2\text{--}3$ раза. В некоторых случаях необходимо перевести больного на парентеральное введение гидрокортизона в дозе 100 мг/м^2 , распределяя дозу на 4 приема.

Тяжелым осложнением сольтерической формы ВДКН является криз острой надпочечниковой недостаточности, который проявляется бледностью кожных покровов, акроцианозом, похолоданием конечностей, профузным потом, гипотермией, тошнотой, рвотой, жидким стулом. У маленьких детей быстро нарастают симптомы экзикоза — западение большого родничка, заостренные черты лица, сухость кожи, снижение тургора ткани, снижение АД, тахикардия. В крови нарастает уровень калия и снижается содержание натрия, меняется соотношение натрия к калию, оно снижается до 20 и ниже (норма 30). Гиперкалиемия может вызвать блокаду сердца с последующей остановкой его. Все это требует срочной лечебной помощи больным. Для выведения из криза необходимо не только заместительная гормональная терапия, но и борьба с дегидратацией. С этой целью используются капельное внутривенное введение физраствора и 5% раствора глюкозы из расчета $100\text{--}150\text{ мл}$ на кг массы тела в сутки и внутривенное введение гидрокортизона $10\text{--}30\text{ мг}$ на кг массы тела в сутки или преднизолона $10\text{--}15\text{ мг}$ на кг массы тела, распределенные на $4\text{--}6$ приемов, а также ДОКСА не менее $2\text{--}3\text{ мг}$ в течение первых суток.

Следует заметить, что применение преднизолона, мало влияющего на задержку жидкости, вместо гидрокортизона ведет к более медленной компенсации обменных процессов во время аддисонических кризов. Более того, применение таких препаратов, как дексаметазон или метилпреднизолон, в данной ситуации нецелесообразно, т. к. они обладают только глюкокортикоидной активностью в отличие от гидрокортизона.

В последующие сутки продолжается инфузионная терапия с постепенным снижением глюкокортикоидов и минералокортикоидов. После улучшения

состояния пероральное лечение гидрокортизоном по 12,5–25–50 мг каждые 6 часов. Вместо ДОКСА при стабильном улучшении состояния через 3–5 дней назначают лечение флудрокортизоном, который обладает выраженным минералокортикоидным свойством (в 5–10 раз превышает ДОКСА) и умеренным глюкокортикоидным эффектом. Лечение надо начинать с меньших доз — 1/4 или 1/2 таблетки один раз утром. В дальнейшем под контролем общего состояния больного и уровня электролитов крови, а также данных ЭКГ дозу флудрокортизона увеличивают до 1, а иногда до 2 таблеток в сутки, при этом можно уменьшить дозу гидрокортизона или преднизолона.

При назначении минералокортикоидов нужно следить за симптомами возможной передозировки препарата: появление отеков, повышение АД, парестезии, параличи, повышение уровня натрия в крови. В этих случаях достаточно сократить дозу препарата или временно отменить его, прервать дачу поваренной соли. Следует назначить хлористый калий в растворе или в порошке. При выраженной гипокалиемии показано в/в капельное введение 4% хлорида калия 10–15 мл в 250 мл 5% раствора глюкозы.

К отработанной схеме лечения переходят при отсутствии рвоты, нормализации стула. Как уже было сказано, гипертоническая форма ВДКН у детей встречается очень редко. При лечении этой формы наряду с глюкокортикоидами назначаются гипотензивные препараты. Применение только гипотензивных средств не эффективно.

Хирургическое лечение при ВДКН применяется у лиц с генетическим и гонадным женским полом для устранения вирильных нарушений наружных гениталий и осуществляется только в специализированных клиниках. Корректирующая пластическая операция на фоне адекватной гормонотерапии проводится через год после начала лечения: на первом этапе производят клитеротомию, на втором — ближе к пубертатному периоду — вскрытие урогенитального синуса (интроитопластику). Даже при резкой вирилизации наружных гениталий не встает вопрос об образовании искусственного влагалища, т. к. оно развивается до обычных размеров под влиянием систематического лечения глюкокортикоидными препаратами. Хирургическое лечение продиктовано не только

косметической необходимостью. Гетеросексуальное строение наружных гениталий может приводить к патологическому формированию личности и даже к суициду. Корректирующая операция направлена на реализацию возможности нормальной половой жизни и выполнения детородной функции [5].

Выбор пола у больных ВДКН является очень важным вопросом, который может быть правильно решен при раннем распознавании болезни — в первую неделю жизни. Но, к сожалению, нередко при выраженной вирилизации наружных половых органов девочки с рождения регистрируются как мальчики и получают соответствующее воспитание. При ВДКН у лиц с генетическим и гонадным женским полом единственно целесообразным решением является выбор женского пола не только в первые 2 года жизни, но в любом возрасте, в котором впервые был правильно определен биологический женский пол.

Однако перемена пола — очень сложный вопрос для больного, особенно в пре- и пубертатном периоде. При этом необходимо, учитывая возраст больного, знать его психосоциальные и психосексуальные установки. Подчас нужна длительная постепенная психологическая подготовка, а после перемены гражданского пола — продолжительная адаптация. Нередко семье больного приходится сменить место жительства для меньшей психологической травматизации ребенка и всей семьи. Пациенты, пожелавшие сохранить ошибочно присвоенный им мужской пол, обречены на бесплодие, на невозможность полноценной жизни из-за порока развития «полового члена», на необходимость применять андрогены на фоне глюкокортикоидной терапии. Кроме того, приходится прибегать к оперативному вмешательству — удалению внутренних половых органов (матки и ее придатков), что может привести к развитию посткастрационного синдрома. Отечественные авторы считают врачебной ошибкой сохранение мужского пола больным с генетическим и гонадным женским полом. В ряде случаев сохранение мужского пола является следствием недостаточной психологической подготовки больного, которая должна проводиться урологом, гинекологом, психотерапевтом, сексопатологом (в зависимости от возраста пациента).

В то же время при правильном подходе к смене гражданского пола и началу лечения глюкокортикоидами быстро осуществляется феминизация — развитие молочных желез, появление менструаций и становится реальной возможность осуществления репродуктивной функции в дальнейшем. Следует подчеркнуть, что смена гражданского пола должна осуществляться с учетом всех юридических правил.

При своевременно начатом и адекватно проводимом лечении, особенно вирильной формы ВДКН, прогноз в отношении жизни и трудовой деятельности может быть вполне благоприятным.

Особого внимания требует сольтерная форма болезни, дающая тяжелые осложнения у ребенка при присоединении интеркуррентных заболеваний, стрессовых состояний или нерегулярном лечении.

Больные ВДКН должны находиться на диспансерном учете у эндокринолога, т. к. они нуждаются в пожизненном применении гормональных препаратов. В зависимости от возраста и адекватности проводимой терапии дети осматриваются эндокринологом не реже 2 раз в год (по показаниям — чаще); минимум дважды в течение года у них должны контролироваться показатели 17ОНП. ■

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Рук-во. М.: Медицина, 2002. 752 с.
2. Руководство по детской эндокринологии / Под ред. Ч. Г. Д. Брука, Р. Линд, С. Браун/Пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
3. Петеркова В. А., Семечева Т. В., Кузнецова Э. С., Карева М. А., Яровая И. С. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей. М., 2003. 45 с.
4. Дедов И. И., Семечева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: Норма и патология. М., 2002. 232 с.
5. Федеральные клинические рекомендации-протоколы по ведению пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников в детском возрасте от 01.2013 г. М. 14 с.
6. Bhavani N. Pediatric endocrine hypertension // Indian J Endocrinol Metab. 2011 October; 15 (Suppl4): S361–S366.
7. Дедов И. И., Петеркова В. А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014. 442 с.

Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: новый класс сахароснижающих препаратов — новые перспективы

И. В. Друк¹, кандидат медицинских наук

Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Обсуждены результаты EMPA-REG Outcome — исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина — представителя нового класса противодиабетических препаратов — ингибиторов почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, безопасность, эмпаглифлозин.

Abstract. The results of EMPA-REG Outcome — of the research of long-term cardiovascular safety of empagliflozin, a representative of the new class of antidiabetic drugs — inhibitors of renal sodium-glucose cotransporter of 2nd type (SGLT2).

Keywords: 2nd type diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, safety, empagliflozin.

Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (СД) являются одними из ведущих причин смерти во всем мире, входят в топ-20 основных причин смерти населения планеты. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с 2000 г. вклад СД в общую смертность неуклонно растет. Так, если в 2000 г. СД замыкал первую десятку основных причин смерти с долей 1,9% от всех причин смерти и показателем смертности на уровне 17 на 100 000 населения, то в 2011 г. он поднялся на две позиции (8-е место) — 2,6%, смертность — 20 на 100 000 населения [1]. По прогнозу экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. СД займет 5-е место (3,5%) в структуре причин смерти после ишемической болезни сердца (ИБС) (13,2%), инсульта (12,2%), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (6,5%), инфекций нижних дыхательных путей (5,0%). Смертность, связанная с СД, может достичь показателя 30 на 100 000 населения [1]. При этом про-

гноз численности больных СД также имеет нарастающую тенденцию: число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа), возможно, достигнет 500 миллионов среди взрослого населения планеты [2]. Основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа является связанная с атеросклерозом патология сердечно-сосудистой системы, на долю инфаркта миокарда и инсульта приходится до 80% случаев смерти [3].

Увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне СД объясняют не только макро- и микрососудистыми осложнениями, но и собственно поражением миокарда (диабетическая кардиомиопатия) [4], что наводит на мысль о прямой зависимости между уровнем гликемического контроля (гликемия — ключевой фактор патогенеза поздних осложнений диабета) и смертностью. Однако по совокупным данным 20 рандомизированных клинических исследований (общая численность включенных пациентов — 29 986; ACCORD 2008; ADVANCE 2008; Bagg 2001; Becker 2003; DIGAMI 2 2005; Guo 2008; IDA 2009; Jaber 1996; Kumamoto 2000; Lu 2010; Melidonis 2000; REMBO 2008; Service 1983; Stefanidis 2003; Steno-2 2008; UGDP 1975; UKPDS 1998; VA

CSDM 1995; VADT 2009; Yang 2007) значимых различий смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности при интенсивном гликемическом контроле по сравнению с обычным гликемическим контролем СД 2-го типа не обнаруживается [5].

На сегодняшний день совершенно очевидно, что не только, а возможно, и не столько уровень гликемии определяет ухудшение прогноза жизни при СД. В этой связи очень интересны результаты недавно опубликованного анализа шведского национального регистра сахарного диабета: 400 000 пациентов с СД 2-го типа и более 2 млн представителей группы контроля [6]. Было продемонстрировано, что повышение смертности при СД 2-го типа связано не только с худшим контролем гликемии, но и с наличием тяжелых почечных осложнений, снижением функции почек и более молодым (до 55 лет) возрастом пациентов. Исследователи сделали важный вывод: для более молодых пациентов с СД 2-го типа контроль артериального давления, прием статинов, достижение целевого уровня гликемии, предупреждение развития микроальбуминурии не достаточны для снижения смертности до уровня общей популяции.

¹ Контактная информация:
drukinna@yandex.ru

Улучшение исходов, вероятно, будет возможно путем контроля других факторов риска (курение, низкая физическая активность) и применения новых препаратов, обладающих протективными в отношении сердечно-сосудистой системы свойствами [6].

Важнейшим условием улучшения прогноза пациентов с СД 2-го типа является сердечно-сосудистая безопасность собственно сахароснижающей терапии. Одним из наиболее значимых и обсуждаемых событий мировой диабетологии в уходящем году стали результаты EMPA-REG Outcome — исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина — представителя нового класса противодиабетических препаратов — ингибиторов почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2).

SGLT — семейство многофункциональных трансмембранных белков переносчиков, экспрессирующихся во многих тканях организма (табл. 1) и выполняющих широкий спектр функций от совместного натрий-глюкозного транспорта, транспорта моносахаридов, аминокислот, витаминов, электролитов и ионов до натриевого унипорта, функционирования в качестве каналов для воды и мочевины, глюкозного сенсора, супрессора опухоли [7]. SGLT2 — ключевой натрий-глюкозный котранспортер, экспрессирующийся преимущественно в S1 сегментах проксимальных канальцев почек (значительно меньше — в других органах, включая печень, мозг, щитовидную железу, мышцы и сердце), характеризующийся низкой аффинностью ($K_{0,5} = 2 \text{ mM}$) и высокой емкостью для глюкозы и определяющий до 90% реабсорбции глюкозы в почках [7, 8].

Первые доказательства перспектив применения при СД препаратов, способных ингибировать SGLT2 и тем самым повышать почечную экскрецию глюкозы, подавлять постпрандиальную гипергликемию, а также снижать гиперинсулинемию и гипертриглицеридемию, были продемонстрированы А. Оку с соавт. (1999) в экспериментальной работе с пролекарством T-1095 (Tanabe Seiyaku, Osaka, Japan) [9]. На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке представлены четыре препарата класса селективных ингибиторов SGLT2: канаглифлозин (одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug

Administration, FDA) в марте 2013 г., ЕМА — в ноябре 2013 г., зарегистрированы в РФ), дапаглифлозин (одобрен FDA в январе 2014 г., ЕМА — в ноябре 2012 г., зарегистрированы в РФ), эмпаглифлозин (одобрен FDA в августе 2014 г., Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, ЕМА) — в марте 2014 г., зарегистрированы в РФ), ипраглифлозин (одобрен в Японии в 2014 г.).

Ингибиторы SGLT2 в монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами повышают экскрецию глюкозы в диапазоне 60–100 г/сут, снижают гликемию (при исходном $\text{HbA}_{1c} \sim 8\%$ снижение составляет 0,8–1,0%), уменьшая глюкозотоксичность, улучшают функцию β -клеток и снижают инсулинорезистентность [10–12]. Кроме того, ингибиторы SGLT2, подавляя реабсорбцию в проксимальных почечных канальцах натрия и индуцируя осмотический диурез, приводят к небольшому уменьшению объема циркулирующей крови, снижают артериальное давление на 4–6/1–2 мм рт. ст. и на 0,8–1,0% снижают уровень мочевой кислоты в сыворотке крови; немного повышают ЛПВП, ЛПНП и умеренно снижают уровень триглицеридов [10–12].

Эмпаглифлозин — ингибитор SGLT2, демонстрирующий *in vitro* в отношении hSGLT2 в > 2500 раз большую селективность в сравнении с hSGLT1 (значимо экспрессируется в сердце, а также в кишечнике, трахее, мозге, почках, яичках, простате [7]) и в > 3500 раз — в сравнении с hSGLT4 (экспрессируется в кишечнике, трахее, почках, печени, мозге, легких, матке, поджелудочной железе [7]) [13]. Являясь мощным селективным ингибитором SGLT2, эмпаглифлозин приводит к экскреции до 90 г глюкозы в сутки и снижению глюкозы крови натощак до 2,01 ммоль/л и HbA_{1c} — до 0,85%, снижению массы тела до 2,15 кг, повышению уровня ЛПВП (до +0,13 ммоль/л), снижению уровня мочевой кислоты (до 62 мкмоль/л) и систолического артериального давления (–4,7 мм рт. ст.) по результатам исследований III фазы [14].

Метаболический ответ на вызванную ингибиторами SGLT2 глюкозурию свидетельствует о достаточно быстром снижении глюкозотоксичности, объясняет низкий риск гипогликемии при применении препаратов и механизм наблюдаемого снижения массы тела. В частности, на примере эмпаглифло-

зина показано, что повышение глюкозурии приводит к снижению секреции инсулина (на фоне улучшения функции β -клеток) и повышению уровня глюкагона (снижение показателя инсулин/глюкагон на 25%), незначительному повышению глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), снижению утилизации глюкозы тканями, увеличению окисления жиров и увеличению эндогенной продукции глюкозы [15].

На фоне приема ингибиторов SGLT2 выведение глюкозы (200–300 ккал/сут) сопровождается снижением массы тела на 2,5–3,0 кг, вне зависимости от функции β -клеток и влияния на инсулинорезистентность [8, 10–12]. При этом описанный эффект на массу тела не является прямо зависимым от выраженности глюкозурии. Показано, что прием эмпаглифлозина в течение 90 дней в дозе 25 мг/сут (исследуемая группа — 86 пациентов с СД 2-го типа, 39 женщин, возраст 58 ± 9 лет, индекс массы тела (ИМТ) $29,8 \pm 4,5 \text{ кг/м}^2$, $\text{HbA}_{1c} 7,8 \pm 0,8\%$) привел к снижению массы тела на $3,2 \pm 4,5 \text{ кг}$ (диапазон –17 до +5,5 кг) на фоне повышения экскреции глюкозы на $54 \pm 15 \text{ г/сут}$. Наблюдаемой глюкозурии соответствовал дефицит калорий — $217 \pm 59 \text{ ккал/сут}$, который должен был дать более значительное снижение массы тела — на $8,7 \pm 2,7 \text{ кг}$ (диапазон от –4,0 до –15,3 кг). То есть реально наблюдаемое снижение массы тела — только $38 \pm 53\%$ от ожидаемого при заданном уровне глюкозурии. Таким образом, при хронической глюкозурии наблюдается адаптивное повышение потребления энергии [16], что необходимо дополнительно учитывать при планировании общей стратегии снижения массы тела у пациентов с СД 2-го типа с целью получения более выраженного соответствующего эффекта.

Таким образом, совокупная оценка результатов клинических исследований применения эмпаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа позволяет говорить, что препарат характеризуется чрезвычайно благоприятным метаболическим профилем, что обосновывает его место среди сахароснижающих препаратов. Низкий риск гипогликемии, как и в целом низкая частота нежелательных лекарственных реакций препарата, определяют его общий профиль безопасности [14]. Однако особый интерес представляет изучение безопасности препарата в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность эмпаглифлозина изучалась в многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы EMPA-REG Outcome [17]. В исследовании участвовали 42 страны (в том числе страны Европы, Северной и Латинской Америки, Азии и Африки), 590 клинических центра. Критерии включения: пациенты с СД 2-го типа в возрасте ≥ 18 лет, ИМТ ≤ 45 кг/м², HbA_{1c} 7–10% (средний HbA_{1c} 8,1%), рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (MDRD), наличие подтвержденного сердечно-сосудистого заболевания (рис. 1). Таким образом, исследователями была сформирована общая группа пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском. При этом средний возраст в группе составил 63 года, средний стаж СД 2-го типа — 10 лет, 26% включенных в исследование пациентов имели рСКФ в диапазоне 30–60 мл/мин/1,73 м².

На этапе скрининга из 11 531 пациента в исследование было включено 7020 пациентов, рандомизированных в соотношении 1:1:1 на три группы — плацебо (n = 2333), эмпаглифлозин 10 мг (n = 2345, Эмпа10), эмпаглифлозин 25 мг (n = 2342, Эмпа25). Важно, что пациенты в абсолютном большинстве случаев получали антигипертензивную терапию с поддержанием систолического артериального давления (АД) на уровне 135 мм рт. ст. и частотой сердечных сокращений около 71 уд. в мин (95,2% в группе плацебо, 95,0% в группе Эмпа10, 94,7% в группе Эмпа25), гиполипидемическую терапию (79,9% в группе плацебо, 82,1% в группе Эмпа10, 80,9% в группе Эмпа25) с уровнем ЛПНП $84,9 \pm 35,3$ мг/дл, $86,3 \pm 36,7$ мг/дл, $85,5 \pm 35,2$ мг/дл (соответственно в группе плацебо, Эмпа10, Эмпа25), антиагрегационную или антикоагулянтную терапию (89,6% в группе плацебо, 89,5% в группе Эмпа10, 88,1% в группе Эмпа25). Все пациенты получали сахароснижающую терапию (рис. 2).

Все сердечно-сосудистые (СС) и неврологические события (табл. 1) анализировались и устанавливались неза-

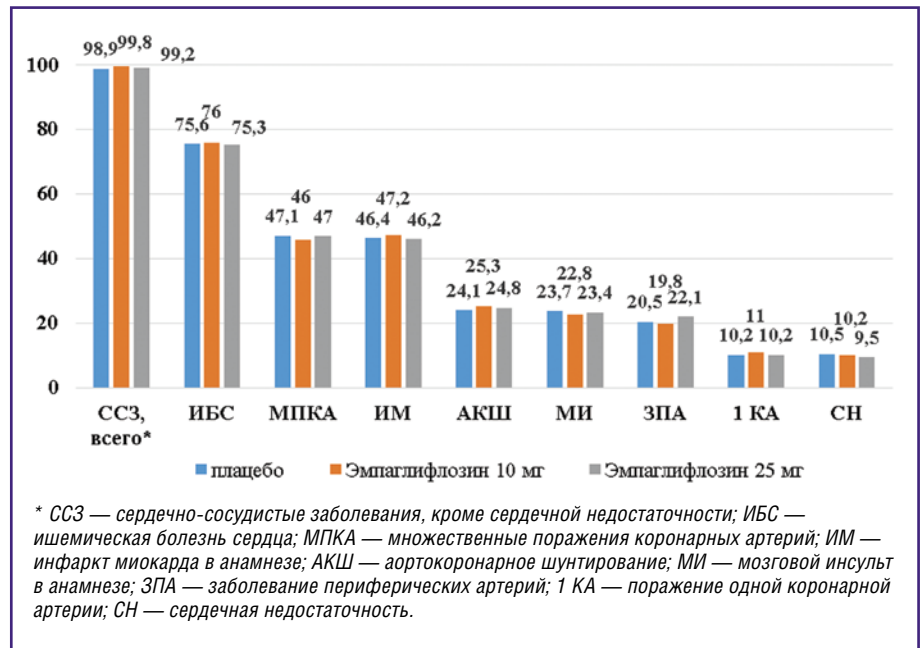


Рис. 1. Характеристика групп исследования EMPA-REG Outcome [17]: сердечно-сосудистые заболевания

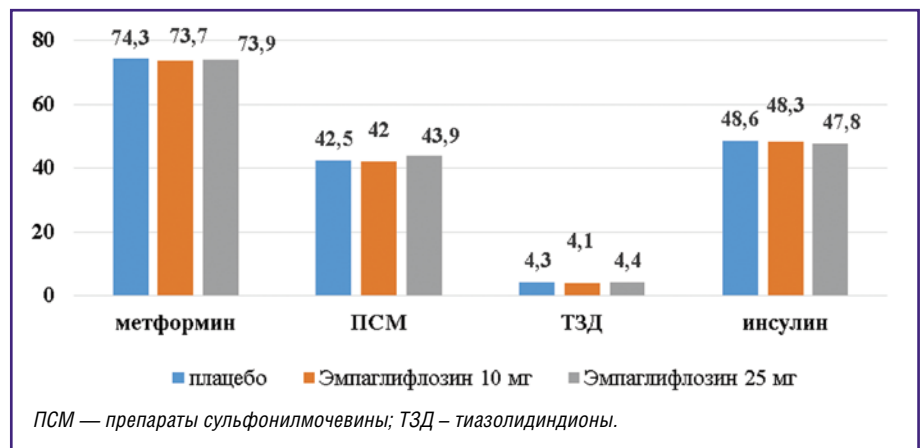


Рис. 2. Характеристика групп исследования EMPA-REG Outcome [17]: сахароснижающая терапия

висимым комитетом. Исследование продолжалось до наступления 691 случая первичной конечной точки, и, таким образом, длительность наблюдения составила 3,1 года.

Исходя из анализа итогов исследования, эмпаглифлозин продемонстрировал ожидаемые результаты, касающиеся контроля уровня глюкозы крови (снижение HbA_{1c} на ~0,4%),

массы тела (снижение на ~2,5 кг), артериального давления (снижение систолического артериального давления на ~4 мм рт. ст.), с незначительным повышением уровня ЛПВП и ЛПНП при благоприятном профиле переносимости (доли пациентов, имевших побочные эффекты, серьезные побочные эффекты и побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата,

Таблица 1

Конечные точки исследования EMPA-REG Outcome		
Первичная комбинированная точка	Вторичная комбинированная точка	Дополнительные конечные точки
1. Смерть в связи с СС-заболеваниями (включая летальные инсульт и ИМ) 2. Нелетальный ИМ (включая бессимптомный ИМ) 3. Нелетальный МИ	1. Смерть в связи с СС-заболеваниями (включая летальные инсульт и ИМ) 2. Нелетальный ИМ (включая бессимптомный ИМ) 3. Нелетальный МИ 4. Госпитализация в связи с нестабильной стенокардией	1. СС-смерть 2. Нелетальный ИМ 3. Нелетальный МИ 4. Госпитализация по поводу СН 5. Общая смертность

Таблица 2

Первичные и вторичные сердечно-сосудистые исходы в исследовании EMPA-REG Outcome
(адаптировано из *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes* / Zinman B. et al.
For the EMPA-REG OUTCOME Investigators // NEJM. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720/)

Исход	Плацебо n = 2 333	Эмпаглифлозин n = 4687	HR (95% ДИ)	p
Первичная конечная точка	282 (12,1%)	490 (10,5%)	0,86 (0,74–0,99)	
Не хуже, чем плацебо				< 0,001
Лучше, чем плацебо				0,04
Вторичная конечная точка	333 (14,3%)	599 (12,8%)	0,89 (0,78–1,01)	
Не хуже, чем плацебо				< 0,001
Лучше, чем плацебо				0,08
Смерть от всех причин	194 (8,3%)	269 (5,7%)	0,68 (0,57–0,82)	< 0,001
Смерть от сердечно-сосудистых причин	137 (5,9%)	172 (3,7%)	0,62 (0,49–0,77)	< 0,001
Летальный и нелетальный ИМ, включая бессимптомный ИМ	126 (5,4%)	223 (4,8%)	0,87 (0,70–1,09)	0,23
Нелетальный ИМ, включая бессимптомный ИМ	121 (5,2%)	213 (4,5%)	0,87 (0,70–1,09)	0,22
Бессимптомный ИМ	15 (1,2%)	38 (1,6%)	1,28 (0,70–2,33)	0,42
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	66 (2,8%)	133 (2,8%)	0,99 (0,74–1,34)	0,97
Коронарная реваскуляризация	186 (8,0%)	329 (7,0%)	0,86 (0,72–1,04)	0,11
Летальный и нелетальный МИ	69 (3,0%)	164 (3,5%)	1,18 (0,89–1,56)	0,23
Нелетальный МИ	60 (2,6%)	150 (3,2%)	1,24 (0,92–1,67)	0,16
Транзиторная ишемическая атака	23 (1,0%)	39 (0,8%)	0,85 (0,51–1,42)	0,54
Госпитализация по поводу СН	95 (4,1%)	126 (2,7%)	0,65 (0,50–0,85)	0,002
Госпитализация по поводу СН или смерть от сердечно-сосудистых причин, исключая летальный МИ	198 (8,5%)	265 (5,7%)	0,66 (0,55–0,79)	< 0,001

в группе эмпаглифлозина и группе плацебо не различались значимо) [17]. Частота случаев гипогликемии, острой почечной недостаточности, диабетического кетоацидоза, тромбоэмболических осложнений, костных переломов и событий, связанных с уменьшением объема циркулирующей крови, не различались между группой плацебо и группой эмпаглифлозина, при этом в последней была выше частота генитальных инфекций. Во многом неожиданными для исследователей, исходивших при планировании исследования из гипотезы «эмпаглифлозин не хуже плацебо в отношении наступления первичной конечной точки», оказались результаты, касающиеся сердечно-сосудистых исходов (табл. 2).

В группе эмпаглифлозина значимо реже регистрировалась первичная комбинированная конечная точка, препарат продемонстрировал превосходство в сравнении с плацебо. Частота случаев наступления вторичной комбинированной точки между группами плацебо и эмпаглифлозина значимо не различа-

лась. Оценка дополнительных конечных точек продемонстрировала значимо меньшее в группе эмпаглифлозина в сравнении с группой плацебо количество случаев смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти, а также госпитализаций по поводу СН.

Дополнительный анализ субгрупп пациентов, получавших разные дозы эмпаглифлозина (10 и 25 мг/сут), не выявил значимых различий между ними по сердечно-сосудистым исходам. Установленное в группе эмпаглифлозина снижение риска смерти от всех причин означает, что для предотвращения 1 случая смерти необходимо в течение 3 лет пролечить 39 пациентов (41 — в группе Эмпа10 и 38 — в группе Эмпа25) [17].

Самый интригующий вопрос — механизм выявленного кардиопротективного эффекта эмпаглифлозина. Суммируя существующие на сегодняшний день предположения относительно механизмов реализации сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT2, опирающиеся на результаты клинических исследований и экспериментальных

работ, можно выделить следующие наиболее обсуждаемые моменты (табл. 3).

Безусловно, механизмы кардиопротективного действия эмпаглифлозина требуют дальнейшего изучения, что, вероятно, позволит в перспективе ответить на целый ряд возникших вопросов, в частности, о класс-специфичности наблюдаемых эффектов и о возможностях кардиопротекции в группе пациентов с СД 2-го типа и лучшим сердечно-сосудистым профилем.

Эмпаглифлозин, — представитель нового класса сахароснижающих препаратов, достоверно улучшает гликемический контроль независимо от секреции инсулина, характеризуется низким риском развития гипогликемических состояний, умеренно снижает массу тела и объем висцерального жира, умеренно снижает артериальное давление. В соответствии с результатами исследования EMPA-REG Outcome эмпаглифлозин в группе пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска значимо уменьшает частоту госпитализаций по поводу

Таблица 3

Потенциальные и новые механизмы сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT2 [17–19]

Эффекты, наблюдаемые при применении ингибиторов SGLT2 и ассоциированные со снижением сердечно-сосудистых рисков	Возможный для ингибиторов SGLT2 механизм
Уменьшение жесткости сосудистой стенки — суррогатного маркера почечных и сердечно-сосудистых исходов	Снижение массы тела Снижение суточной дозы инсулина на фоне улучшения гликемического контроля Отрицательный натриевый баланс (диуретический эффект) Снижение оксидативного стресса и подавление маркеров воспаления и фиброза, включая ядерный фактор $\kappa\beta$ и коллаген IV типа Уменьшение гликирования соединительнотканых компонентов сосудистой стенки и улучшение функции эндотелия
Снижение артериального давления без компенсаторного повышения частоты сердечных сокращений	Диуретический эффект Снижение массы тела Снижение уровня натрия Снижение объема циркулирующей крови (осмодиурез) Снижение симпатического тонуса
Снижение массы тела и висцерального жирового компартмента	Энергетические потери (глюкозурический эффект)
Снижение альбуминурии	Снижение почечной гиперfiltrации за счет повышения сопротивления в приносящих артериолах без изменения эфферентных артериол и тем самым частичной коррекции исходно повышенного гломерулярного гидростатического давления Изменения тубулогломерулярной обратной связи, опосредованное повышением поступления натрия в дистальные каналы, с уменьшением внутриклубочковой гипертензии
Снижение уровня мочевой кислоты	Опосредовано эффектами белков переносчиков GLUT9 (SLC — группа мембранных транспортных белков)
Эффект на параметры липидного профиля: незначительное повышение ЛПВП, ЛПНП, снижение ТГ	Повышение уровня глюкагона, незначительное повышение ГПП-1, снижение инсулина
Прочие эффекты: снижение индуцированного гипергликемией лейкоцитоза, воспаления и оксидативного стресса, включенных в патогенез атеросклероза; улучшение функции левого желудочка и его ремоделирования у пациентов с СН вследствие диуретического эффекта, снижения массы тела, артериального давления, снижения постнагрузки на фоне уменьшения жесткости сосудов.	

сердечной недостаточности, повышает выживаемость за счет снижения общей и сердечно-сосудистой смерти, что на данном этапе совершенно определенно выделяет группу пациентов, способную получить максимальную выгоду от применения препарата. ■

Литература

- Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2013. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
- Whiting D. R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // *Diabetes Res Clin Pract.* 2011; 94: 311–321.
- Morrish N. J. et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes // *Diabetologia.* 2001; 44: S14–S21.
- Аметов А. С., Ермакова Е. А. Сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые риски. В кн.: Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения: учеб. пос. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Т. 1. 352 с.: ил. С. 310–350.
- Hemmingsen B. et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus (Review) // *Cochrane Library.* 2011, Issue 6. <http://www.thecochranelibrary.com>.
- Tancredi M. et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes // *N Engl J Med.* 2015; 373: 1720–1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1504347.
- Santer R., Calado J. Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 133–141. DOI: 10.2215/CJN.04010609.
- Wright E. M., Loo D. D. F., Hirayama B. A. Biology of Human Sodium Glucose Transporters // *Physiol Rev.* 2011; 91: 733–794.
- Oku A. et al. T-1095, an inhibitor of renal Na-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes // *Diabetes.* 1999; 48: 1794–1800.
- Ferrannini E., DeFronzo R. A. Impact of Glucose-lowering Drugs on Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes // *Eur Heart J.* 2015; 36 (34): 2288–2296.
- Abdul-Ghani M. A., DeFronzo R. A. Inhibition of Renal Glucose Reabsorption: A Novel Strategy for Achieving Glucose Control in Type 2 // *Diabetes Mellitus Endocr Pract.* 2008; 14: 782–790.
- Hardman T. C. et al. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: From Apple Tree to 'Sweet Pee' // *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 3830–3838.
- Grempler R. et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2012. Vol. 14, Issue 1, p. 83–90.
- McGill J. B. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review // *Diabetes Ther.* 2014. 5: 43–46.
- Ferrannini E. et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients // *J Clin Invest.* 2013; 124 (2): 499–508. DOI: 10.1172/JCI172227.
- Ferrannini G., Hach T., Crowe S., Ferrannini E. Energy balance following sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibition // <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/energy-balance-following-sodium-glucose-co-transporter-2-sgl2-inhibition>.
- Zinman B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. For the EMPA-REG OUTCOME Investigators // *NEJM.* 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720/.
- Cherney D. Z. I. et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus // *Cardiovascular Diabetology.* 2014; 13: 28. <http://www.cardiab.com/content/13/1/28>.
- Inzucchi S. E. et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials // *Diabetes & Vascular Disease Research.* 2015; Vol. 12 (2): 90–100.

Клиническая и гормональная характеристика полового развития мальчиков с односторонним паховым и абдоминальным крипторхизмом

Н. Ю. Райгородская¹, кандидат медицинских наук
Н. В. Болотова, доктор медицинских наук, профессор
Е. Г. Дронова, кандидат медицинских наук
В. А. Лизункова

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

Резюме. Изучено половое развитие мальчиков, оперированных по поводу одностороннего пахового и абдоминального крипторхизма. У мальчиков с крипторхизмом выявлены нарушения созревания репродуктивной системы, установлены различия клинико-гормональных показателей у пациентов с абдоминальным и паховым крипторхизмом.

Ключевые слова: крипторхизм, половое развитие, половые гормоны, ингибин В.

Abstract. Puberty of the boys who had operation for the reason of Unilateral inguinal and abdominal cryptorchidism, was studied. The boys with cryptorchidism showed the disorders in development of reproductive system. The differences in clinical-hormonal indices in patients with abdominal and inguinal chryptorchidism were revealed.

Keywords: cryptorchidism, puberty, reproductive hormones, inhibin B.

Крипторхизм — наиболее частая врожденная аномалия половой системы, встречается с частотой 2–5 на 100 новорожденных мальчиков. Низкий вес при рождении, недоношенность, малый рост относительно срока гестации ассоциированы с увеличением случаев крипторхизма [1]. Большое количество работ посвящено изучению репродуктивной системы пациентов с крипторхизмом. При оценке спермограммы низкие показатели фертильности обнаруживаются у 48% мужчин с односторонним и у 78–80% мужчин с двусторонним крипторхизмом [2–5]. Причины субфертильности пациентов с крипторхизмом изучены недостаточно. Много работ посвящено необходимости раннего проведения орхиопексии. Выявлена зависимость объема тестикул и гормональных маркеров фертильности от возраста проведенной орхиопексии [6]. Однако результаты проспективного многоцентрового исследования F. Hadziselimovic, B. Herzog, M. W. Buser, V. Hoescht (2007) показали, что своевременная орхиопексия не является достаточным условием будущей фертильности. Дискуссии о применении гормональной терапии для лечения крипторхизма привели к доказательству ее неэффективности [7]. На основании экспериментальных исследований, изучающих морфоло-

гию неопущенного яичка, было высказано предположение, что нарушение процесса миграции яичка отражает патологию самого яичка [8]. Обнаружено снижение пролиферации клеток Сертоли, уменьшение объема ядра, нарушение экспрессии белковых маркеров в неопущенных яичках по сравнению с мошоночными [9]. Показано развитие интерстициального фиброза, атрофии семенных канальцев и угнетение сперматогенеза в экспериментальной модели абдоминального крипторхизма [10].

Все вышеизложенное диктует необходимость детального изучения репродуктивной системы пациентов с крипторхизмом и прогнозирования их фертильности. Задачей настоящего исследования явилось изучение полового развития мальчиков, оперированных по поводу одностороннего пахового и абдоминального крипторхизма.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 104 подростка 14–16 лет: 44 мальчика, оперированных по поводу одностороннего крипторхизма, и 60 практически здоровых мальчиков. Все пациенты имели удовлетворительные результаты хирургического лечения: низведенное яичко находилось в мошонке, имело характерную эластическую консистенцию.

Методы исследования включали: оценку физического развития и костного возраста пациентов соответ-

ственно критериям Грейлиха и Пайла, полового развития соответственно стадиям J. M. Tanner (1970). Орхиометрия выполнялась при помощи орхиометра Прадера. Ультрасонографию и доплерометрию гонад, а также трансректальное ультразвуковое сканирование (ТРУЗИ) предстательной железы у подростков старше 14 лет выполняли при помощи аппарата Medison SA 9900, Южная Корея с использованием линейного датчика Prime 5–12 МГц. Гормональное обследование включало определение базального уровня гонадотропинов и тестостерона в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Исследования выполнялись на анализаторе Stat Fax, США с использованием наборов реагентов производства ЗАО «ДРГ Техсистемс», Россия. Для определения концентрации ингибина В в сыворотке крови пациентов использовали наборы реагентов DRG Inhibin B ELISA и DRG AMH ELISA, США.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета программ XLStatistics, Version 4. Количественные показатели представляли в виде $M \pm \sigma$ (M — выборочное среднее, σ — выборочное стандартное отклонение) и медианы (Me) — для количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального. Метод ранговой корреляции Спирмена применяли для изучения взаимосвязи между количественными показателями. Сравнение количественных показателей в различных группах

¹ Контактная информация:
nraygorodskaya@gmail.com

Таблица 1

Состояние гонад и предстательной железы у мальчиков 14–16 лет с односторонним крипторхизмом (стадия G₄ по Tanner), Me [Q1; Q3]

	Пациенты с паховым крипторхизмом, n = 30		Пациенты с абдоминальным крипторхизмом, n = 14		Контрольная группа	p
	На стороне орхиопексии*	На здоровой стороне	На стороне орхиопексии*	На здоровой стороне		
V гонад, см ³	10,7 [7,2; 13]	18 [15; 22]	2,0 [1,7; 3,0]	22,5 [20; 25]	18,0 [15; 20]	0,0003*/0,96
V гонад, см ³ (по УЗИ)	7,6 [2,0; 9,6]	15 [13,8; 17,2]	0,9 [0,7; 1,2]	19,5 [17; 22,2]	17,5 [15; 19,6]	0,0001*/0,8
PSV, м/с	3,7 [3,2; 5,0]	7,4 [4,8; 9,3]	Гонады аваскулярны	6,3 [4,4; 7,3]	9,2 [7,3; 10,7]	0,0001*/0,65
Vm, м/с	2,0 [1,3; 3,05]	4,5 [3,3; 6,5]		3,2 [2,5; 3,5]	5,96 [5,4; 7,2]	0,0002*/0,5
Ri	0,7 [0,6; 0,8]	0,7 [0,55; 0,8]		0,8 [0,7; 0,8]	0,6 [0,5; 0,65]	0,03*/0,5
PI	1,1 [0,8; 1,3]	0,9 [0,64; 1,1]		1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [0,9; 1,02]	0,09*/0,5
V предстательной железы, см ³	7,8 [7,2; 8,6]		4,2 [3,5; 5,3]		13,8 [11,2; 16,3]	0,0003

Примечание. p — вероятность различий между группами 1, 2 и контрольной по критерию Краскела–Уоллиса; * на стороне орхиопексии.

осуществляли при помощи непараметрического критерия Краскела–Уоллиса.

Оценка результатов клинического и гормонального обследования пациентов с крипторхизмом была проведена в двух группах. Группа 1 — пациенты с односторонним паховым крипторхизмом (ПК, n = 30). Группа 2 — пациенты с односторонним абдоминальным крипторхизмом (АК, n = 14). Контрольную группу составили 60 практически здоровых мальчиков.

К 14 годам стадию полового развития G₄ имели 27%, G₃ — 65%, G₂ — 8% мальчиков с паховым крипторхизмом. В группе с абдоминальным крипторхизмом стадию G₄ имели 33,3%, G₃ — 58,3%, G₂ — 8,3% мальчиков. То есть сроки и фенотипические проявления полового развития практически не отличались от здоровых детей.

Клинико-гормональная оценка репродуктивной системы подростков проведена в возрасте 14–16 лет при достижении стадии G₄ полового развития по Таннеру. При обследовании пациентов с ПК (группа 1) отмечено значительное снижение объема ретенционного яичка и увеличение размеров контрлатерального относительно контрольной группы. Объем скротального яичка у детей с односторонним ПК был больше объема низведенного пахового в 1,9 раза (табл. 1). Эти данные были расценены нами как гипотрофия ретенционного яичка на фоне викарной гипертрофии мошоночного тестикула. При ультразвуковом исследовании у мальчиков с ПК была подтверждена гипотрофия низведенных тестикул (табл. 1). Специфические изменения эхографической структуры тестикул и придатков были выявлены у 53% с ПК, а именно: повышение эхоплотности паренхимы, участки склероза в паренхиме и оболочках яичка; микрокальцинаты паренхимы либо протоков тестикула; нарушение дифференцировки структур при-

датка (придаток в виде тяжа); сужение канальцев, нарушение дифференцировки протоков; склеротические изменения головки придатка, кисты головки придатка. У 5 (16,7%) мальчиков, перенесших одностороннюю орхиопексию, были выявлены атрофия и склероз низведенного яичка и придатка.

Допплерометрия гонад была проведена с целью исследования интенсивности, симметричности интратестикулярного кровотока. Результаты доплерометрии (табл. 1) показали снижение линейной (PSV) и средней (Vm) скорости тканевого кровотока на стороне оперированного яичка в сравнении с контрлатеральной гонадой и, с большим коэффициентом достоверности, в сравнении с группой здоровых детей. Одновременно в паренхиме низведенного яичка отмечалось повышение индекса резистивности и пульсационного индекса. Снижение скорости кровотока при увеличении показателей периферического сосудистого сопротивления свидетельствовало о нарушении микроциркуляции ретенционного яичка.

Рост и структурная дифференцировка предстательной железы являются важным критерием созревания репродуктивной системы. С целью оценки пубертатного развития предстательной железы всем мальчикам, достигшим 14 лет и IV стадии пубертата по Таннеру, было проведено трансректальное ультразвуковое исследование. Объем предстательной железы у мальчиков с односторонним ПК существенно не отличался и составил 7,8 [7,2; 8,6] см³, что в сопоставлении с группой здоровых детей расценено как гипотрофия предстательной железы (табл. 1). Структурные и трофические изменения предстательной железы, такие как гипотрофия семенных пузырьков на стороне орхиопексии, сужение и уплотнение протоков, нерав-

номерный рост долей, склеротические изменения периферических участков паренхимы, снижение паренхиматозного кровотока на стороне орхиопексии, были выявлены у 43,3% пациентов с односторонним паховым крипторхизмом. Морфологические изменения предстательной железы коррелировали с дистрофической трансформацией паренхимы тестикул (r = 0,65, p = 0,0002). Асимметричное развитие предстательной железы и асимметрия паренхиматозного кровотока были обнаружены у всех пациентов, имеющих признаки атрофии и склероза низведенного яичка.

Данные гормонального обследования мальчиков, полученные на стадии полового развития G₄, представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, состояние гормонального комплекса «ЛГ–тестостерон», отражающего функциональное состояние клеток Лейдига, соответствовало стадии полового развития и не имело достоверных различий с показателями здоровых детей.

Комплексная оценка концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ингибина Б в сыворотке крови отражает функциональное состояние клеток Сертоли. У пациентов обеих подгрупп выявлено достоверное повышение статистических показателей ФСГ и заметное снижение ингибина Б (табл. 2). Пониженное содержание ингибина Б в сочетании с увеличением концентрации ФСГ определено у 23% пациентов с односторонним ПК.

По аналогичному алгоритму проведено обследование мальчиков с абдоминальной ретенцией тестикул (группа 2) при достижении ими стадии G₄ полового развития. Четверо из 12 обследованных пациентов перенесли орхиэктомию в раннем детском возрасте, восьмерым проведена орхиопексия. При проведении орхиометрии объем

низведенного абдоминального яичка составил 2 [1,7; 3,0] мл, то есть соответствовал допубертатным значениям. Структурные изменения паренхимы, характерные для склероза низведенного абдоминального тестикула, в сочетании с отсутствием тестикулярного кровотока обнаружены у 9 (75%) обследованных пациентов (табл. 1).

Мошоночное яичко имело признаки викарной гипертрофии. Объем скротального яичка превышал низведенное в 11 раз и был больше объема тестикул здоровых мальчиков. Аналогичные размеры тестикул были получены при проведении ультразвукового исследования (табл. 1). Паренхима викарного тестикула имела обычную структуру, у троих мальчиков обнаружены кисты придатков. При проведении доплерометрии было выявлено снижение интенсивности тестикулярного кровотока, о чем свидетельствовало уменьшение PSV и Vm, увеличение индексов резистивности и пульсации относительно контрольной группы (табл. 1). То есть, несмотря на клинические признаки викарной гипертрофии мошоночного тестикула, имело место нарушение микроциркуляции.

Показательные результаты были получены при трансректальной ультразвуковой визуализации предстательной железы. Из табл. 1 видно, что объем предстательной железы был уменьшен в 3,3 раза относительно контрольной группы и почти в 2 раза относительно пациентов группы 1.

Гипотрофия предстательной железы сочеталась с нарушением дифференцировки долей и структурных элементов. У всех пациентов, перенесших одностороннюю абдоминальную орхиопексию, отмечалось асимметричное развитие долей с гипоплазией семенных пузырьков и сужением протоков на стороне абдоминального яичка.

При анализе репродуктивных гормонов и их соотношений у подростков с абдоминальной ретенцией были получены следующие данные. Умеренное увеличение концентрации лютеинизирующего гормона отмечено у 6 мальчиков с односторонним АК и у двоих пациентов с двусторонним АК, при этом только у двоих из них была снижена концентрация тестостерона до 8–10 нмоль/л. Практически все мальчики (93%) с АК имели повышенную концентрацию ФСГ и низкий уровень ингибина Б, резко отличающийся от показателей контрольной группы (таблица 2). Полученные данные характеризуют субклиническое нарушение функции клеток Лейдига у 57% и функциональную несостоятельность

Концентрация репродуктивных гормонов в сыворотке крови мальчиков с крипторхизмом 14–16 лет (стадия G4 по Tanner), Me [Q1; Q3]

Показатель	Группа 1 Пациенты с паховым крипторхизмом	Группа 2 Пациенты с абдоминальным крипторхизмом	Контрольная группа	p
ЛГ, мМЕ/мл	2,8 [2,0; 4,4]	5,3 [2,3; 7,3]	3,4 [2,6; 3,9]	0,056
ФСГ, мМЕ/мл	4,2 [2,6; 6,0]	6,4 [3,9; 8,2]	1,3 [0,8; 1,6]	0,001
Т общ., нмоль/л	22 [18; 33]	21 [18,2; 26]	27 [18; 32]	0,9
Ингибин Б	179 [170; 197]	112,5 [68,2; 158]	202 [188; 230]	0,03

Примечание. p — вероятность различий между группами 1, 2 и контрольной по критерию Краскела–Уоллиса.

клеток Сертоли у всех мальчиков с абдоминальным крипторхизмом. То есть результаты гормонального обследования позволили нам верифицировать гипергонадотропный гипогонадизм, несмотря на наличие клинических признаков полового развития.

В возрасте 14 лет у 75% пациентов с односторонним абдоминальным крипторхизмом после проведенной ранее орхиопексии была выполнена орхиэктомия склерозированного яичка. В процессе дальнейшего наблюдения за пациентами было отмечено быстрое прогрессирование пубертата, улучшение микроциркуляции викарного яичка: PSV — 8,3 [5,5; 9,0] м/сек, Vm — 4,5 [3,9; 5,1] м/сек, увеличение объема предстательной железы — 8,7 [7,9; 11,6] мл. Отмечалось улучшение показателей репродуктивных гормонов: повышение уровня тестостерона — 21 [18,2; 20,6] нмоль/л и ингибина Б — 151 [129; 181] пг/мл. Однако полученные значения ингибина Б по-прежнему оставались значительно ниже референсных показателей, уровень гонадотропинов не изменился. Повышение гонадотропинов свидетельствовало о функциональной недостаточности тестикул.

Таким образом, при оценке полового развития мальчиков, оперированных по поводу односторонней паховой задержки яичка, гипотрофия гонады и дефицит тестикулярного кровотока на стороне орхиопексии были выявлены у всех мальчиков, атрофия и склероз низведенного яичка — у 16,7% детей. Структурные изменения паренхимы тестикула и придатка определены у 43,3% детей с односторонней паховой ретенцией, структурные и трофические изменения предстательной железы у 53%. Функциональная недостаточность клеток Сертоли определена у 23% мальчиков, оперированных по поводу односторонней паховой задержки тестикул. Пациенты,

оперированные по поводу одностороннего абдоминального крипторхизма, имели гипоплазию и склероз низведенного абдоминального яичка в 75% случаев, гипотрофию предстательной железы с нарушением ее дифференцировки, а также субклинические проявления гипергонадотропного гипогонадизма у всех мальчиков. ■

Литература

1. Cortes D. et al. The true incidence of cryptorchidism in Denmark // J. Urol. 2008. Vol. 179, № 1. P. 314–318.
2. Hutson J. M. et al. Cryptorchidism // Semin. Pediatr. Surg. 2010. Vol. 19, № 3. P. 215–224.
3. Hadziselimovic F., Höcht B., Herzog B., Buser M. Infertility in cryptorchidism is linked to the stage of germ cell development at orchidopexy // Horm. Res. 2007. Vol. 68, № 1. P. 46–52.
4. Морозов Д. А., Горюков С. Ю., Никитина А. С. Орхиопексия при одностороннем крипторхизме: отдаленные результаты // Детская хирургия. 2007. № 4. С. 12–14.
5. Пименова Е. С. Состояние репродуктивной системы после хирургического лечения одностороннего крипторхизма. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.
6. Trsinac B., Muravec U. R. Fert lity potential after unilateral and bilateral orchidopexy for cryptorchidism // World J. Urol. 2009. Vol. 27, № 4. P. 513–519.
7. Hadziselimovic F., Hoeht B. Testicular histology related to fertility outcome and postpubertal hormone status in cryptorchidism // Klin. Padiatr. 2008. Vol. 220, № 5. P. 302–307.
8. Ritzén E. M. et al. Undescended testes: a consensus on management // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 159, № 1. P. 87–90.
9. Hutchison G. R., Scott H. M., Walker M. et al. Sertoli Cell Development and Function in an Animal Model of Testicular Dysgenesis Syndrome // Biology of Reproduction. 2008. V. 78. P. 352–360.
10. Бычков В. А., Курпатовский И. Д., Жаминцев Э. К. Морфологические изменения тканей семенников крыс разных возрастных групп в зависимости от сроков нахождения в брюшной полости // Урология. 2013. № 3. С. 43–46.

Современные подходы к базисной терапии бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Роль и место антилейкотриеновых препаратов

Г. А. Новик¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. Г. Халева

ГБОУ ВПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Противовоспалительные препараты — основа патогенетического лечения бронхиальной астмы. Цель этого обзора обобщить клинический опыт и знания об ингаляционных глюкокортикостероидах и антилейкотриеновых препаратах, рассмотреть их показания и эффективность назначения у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы визинга, паттерны свистящего дыхания, базисная терапия, дети, Глобальная инициатива по бронхиальной астме 2015.

Abstract. Anti-inflammatory drugs are the basis for pathogenic treatment of bronchial asthma. Purpose of this review is to summarize the clinical experience and knowledge about inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists, discuss their indication to prescription and effectiveness of application in children.

Keywords: bronchial asthma, wheezing phenotypes, symptom patterns, treatment, children, Global Initiative for Asthma 2015.

Бронхиальная астма (БА) — это наиболее частое хроническое заболевание детского возраста и одна из основных причин детской смертности от хронических заболеваний. Обострение БА является частой причиной пропусков школы, поступления в отделение интенсивной терапии и госпитализации [1].

Для того чтобы выработать единый подход к диагностике и лечению БА, были созданы несколько важных международных рекомендаций: Национальная программа по обучению и профилактике бронхиальной астмы (NAEPP), Британское руководство по лечению астмы, Международный консенсус по астме у детей (ICON), Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы (GINA). GINA — это важный документ, определяющий дальнейшее направление диагностики, лечения и профилактики бронхиальной астмы, основанный на новейших достижениях в области медицины, фармакологии и молекулярной биологии. Многие национальные рекомендации, в том числе и рекомендации

Союза педиатров России, практически полностью базируются на принципах Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы.

Согласно новому определению, бронхиальная астма — это гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и диагностируется по респираторным симптомам свистящего дыхания (визинга), одышки, стеснения в груди или кашля, переменных по длительности и интенсивности, в сочетании с обратимой обструкцией дыхательных путей. Диагностика БА должна основываться на анамнезе и характерной симптоматике, особенно это актуально для детей раннего возраста, а также на доказательстве обратимой обструкции дыхательных путей по тесту с бронходилататором или по другим тестам. Постановка тестов, подтверждающих диагноз БА, рекомендована до начала базисного лечения. Следует учесть, что на фоне базисной терапии, иногда достаточно длительной, не удается подтвердить обратимость и наличие скрытого бронхоспазма. Это не значит, что у больного нет БА. Если невозможно подтвердить диагноз БА с помощью теста с бронходилататором, то необходимо снова повторить этот тест позже

или начать проводить пробное лечение для исключения или подтверждения диагноза БА. Назначение пробного базисного лечения может значительно облегчить диагностику и выбор дальнейшей тактики лечения.

Оценивая уровень контроля, БА подразделяют на хорошо контролируемую, частично контролируемую и плохо контролируемую. Критерии остались такие же, как в предыдущем издании GINA, — наличие дневных симптомов более чем 2 раза в неделю, ночные пробуждения из-за астмы, прием препаратов неотложной помощи более чем 2 раза в неделю и наличие любых нарушений деятельности вследствие БА. Однако оценка объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) отнесена к факторам риска для неблагоприятного прогноза. Тяжесть БА оценивается ретроспективно по уровню терапии, необходимой для контроля симптомов и обострений.

У многих пациентов БА начинается в раннем возрасте. В GINA-2015 акцентируется внимание на наличии у детей младше 5 лет трех паттернов свистящего дыхания (рис. 1). Первая группа детей — это дети с такими характерными симптомами, как кашель, затрудненное дыхание и визинг, которые длятся менее

¹ Контактная информация:
ga_novik@mail.ru



Рис. 1. Паттерны симптомов у детей 5 лет и младше. Адаптировано из Global Initiative for Asthma 2015

Характерные признаки бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше. Адаптировано из Global Initiative for Asthma 2015

Таблица 1

Черты	Характерные признаки астмы
Кашель	Рецидивирующий или постоянный непродуктивный кашель, который может усиливаться ночью или сопровождаться визингом и затрудненным дыханием. Кашель возникает при физической нагрузке, смехе, плаче или воздействии табачного дыма при отсутствии сопутствующей респираторной инфекции
Визинг	Рецидивирующий визинг в течение сна или под влиянием триггеров, таких как физическая нагрузка, смех, плач или воздействие табачного дыма или поллютантов
Затрудненное дыхание или одышка	При физической нагрузке, смехе или плаче
Снижение активности	Не бегает, играет или смеется, как другие дети, раньше устает при прогулках (хочет, чтобы взяли на руки)
Аллергологический анамнез или аллергия у родственников	Другие аллергические болезни (атопический дерматит или аллергический ринит). Астма в первом поколении у родственников
Пробное лечение низкими дозами иГКС или КДБА	Клиническое улучшение в течение 2–3 месяцев базового лечения и ухудшение состояния после отмены

10 дней в течение инфекции верхних дыхательных путей (ВДП), повторяются 2–3 раза в год, и данные симптомы отсутствуют между эпизодами затрудненного дыхания и/или визинга. Следующая группа включает пациентов, у которых длительность симптомов увеличена (> 10 дней в течение инфекции ВДП), частота эпизодов > 3 в год или тяжелые эпизоды и/или ночные ухудшения, между эпизодами ребенок может иметь редкий кашель, визинг или затрудненное дыхание. И третий паттерн — то же самое, как и в предыдущем случае, плюс отягощенная наследственность по атопии, или у ребенка уже есть проявления той или иной аллергической патологии.

Характерные признаки БА у детей 5 лет и младше: кашель, визинг, затрудненное дыхание или одышка, снижение активности, положительный эффект от пробного лечения низкими дозами ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и бета-2-агонистами короткого действия (КДБА) (табл. 1).

Круг дифференциальной диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста широк и требует тщательного сбора анамнеза и проведения дополнительных тестов. При наличии у ребенка младшего возраста кашля и визинга необходимо исключить рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей (НДП), бронхолегочную

дисплазию, аномалии развития трахеи и бронхов, врожденные пороки сердца, гастроэзофагеальный рефлюкс, инородное тело, туберкулез, врожденные и наследственные заболевания, муковисцидоз, гипотиреоз, узелковый периартериит, объемные процессы в грудной клетке и целый ряд более редко встречающихся заболеваний (табл. 2).

Главная цель терапии больных бронхиальной астмой — это достижение контроля и управление бронхиальной астмой. Согласно схеме, приведенной в GINA-2015 для детей младше 5 лет, из терапии полностью исключены кромоны в связи с недостаточной эффективностью, но имеющие хороший профиль безопасности. Длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА) в комбинации с иГКС также исключены в связи с отсутствием в настоящее время достаточной доказательной базы по безопасности их использования в этой возрастной группе. На первой ступени следует использовать по требованию КДБА. На второй ступени — ежедневные низкие дозы иГКС или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР). Двигаясь *step-up*, на третьей ступени — двойная низкая доза иГКС или сочетание низких доз иГКС с АЛТР. И на четвертой ступени — увеличение дозы иГКС (рис. 2). В GINA-2014 года было введено такое понятие, как краткосрочная *step-up*-терапия на 1–2 недели, например, при вирусной инфекции или экспозиции аллергенов. Данное изменение плана лечения позволяет усилить противовоспалительную терапию (добавив к получаемым иГКС антилейкотриеновые препараты или назначить препарат из этой группы «наивным» больным астмой) и уменьшить риск обострения заболевания при возникновении острой респираторной инфекции.

Создание и широкое использование в первую очередь иГКС существенно повлияло на возможности достижения контроля течения астмы. иГКС, обладая мощным противовоспалительным действием, воздействуют на основные механизмы формирования БА. Но, несмотря на использование иГКС, у части больных все же не удается достигнуть контроля над течением заболевания. И данное обстоятельство диктует необходимость использовать в лечении БА препараты, относящиеся к другим фармакологическим группам. За последние 50 лет разрешены к использованию в лечении БА у детей только две новые группы препаратов:

антилейкотриеновые препараты и анти-IgE-антитела.

В настоящее время в клинической практике широко используют высокие дозы иГКС через небулайзер в сочетании с небулированными формами КДБА при появлении обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции. Помимо купирования бронхообструкции при вирус-индуцированном визинге предполагается получение и протективного эффекта иГКС для предотвращения последующих рецидивов визинга. Так, при рецидивирующих эпизодах острого визинга лечение высокими дозами иГКС (1600–2000 мкг/день по беклометазону, разделенной на 4 приема/день, 5–10 дней с начала вирусной респираторной инфекции или ухудшении астмы) ассоциировалось с некоторым улучшением клиники у новорожденных и маленьких детей [2–4]. По результатам других исследований данная тактика не привела к изменению эволюции формирования БА у детей из группы риска по аллергическим заболеваниям. Было проведено трехлетнее наблюдение за 301 новорожденным, получавшим будесонид 400 мкг/день или плацебо после первого эпизода визинга в течение 2 недель начиная с третьего дня каждого эпизода визинга. В результате не было получено различий в количестве бессимптомных дней или в необходимости назначения оральных кортикостероидов (ОКС) как в группе получавших иГКС, так и в группе плацебо [5].

В исследовании MIST изучали назначение иГКС при инфекции респираторного тракта у дошкольников с рецидивирующим визингом, риском развития БА и эпизодами визинга [6]. Сравнивался ежедневный прием низких доз будесонида в ингаляциях и эпизодический прием высоких доз будесонида в ингаляциях на ночь в течение 7 дней. Был получен одинаковый эффект при регулярном и эпизодическом приеме иГКС. Выбор схемы назначения иГКС (регулярный, интермиттирующий и режим по потребности) у детей с визингом в клинической практике до сих пор является предметом дискуссий.

Большинство исследований, оценивающих системные эффекты иГКС, брали за основу результаты, полученные у детей старше 5 лет. Международные согласительные документы утверждают, что у детей младшей возрастной группы, как и у старших детей, индивидуально подобранные дозы иГКС безопасны и потенциальный риск побочного действия обоснован их клинической

Таблица 2

Дифференциальный диагноз бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше. Адаптировано из Global Initiative for Asthma 2015

Состояние	Типичные черты
Рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей	Кашель, насморк в течение < 10 дней; незначительные хрипы, бессимптомное течение между инфекциями
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Кашель при кормлении; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей; рвота, особенно после большого количества пищи; плохой ответ на терапию астмы
Аспирация инородного тела	Эпизод резко возникшего, сильного кашля и/или стридора при кормлении или игре; рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей и кашель; локальные хрипы
Трахеомалация или бронхомалация	Шумное дыхание при плаче или кормлении, или инфекции ВДП; грубый кашель; затрудненный вдох или выдох, симптомы часто присутствуют с рождения; плохой ответ на терапию астмы
Туберкулез	Постоянное шумное дыхание и кашель; температура не проходит при использовании обычных антибиотиков; увеличенные лимфоузлы; плохой ответ на ИКС или бронходилататоры; тубконтакт
Врожденный порок сердца	Сердечный шум; цианоз во время еды; отставание в развитии; тахикардия; тахипноэ или гепатомегалия; плохой ответ на терапию астмы
Муковисцидоз	Кашель, начавшийся с периода новорожденности, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, мальабсорбция, стеаторея
Первичная цилиарная дискинезия	Кашель, рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей, хронические отиты и гаймориты, плохой ответ на терапию астмы, транспозиция магистральных сосудов (у ~50% детей с этой патологией)
Двойная дуга аорты	Плохой ответ на терапию астмы, частое шумное дыхание
Бронхопупмональная дисплазия	Недоношенный ребенок, очень низкая масса тела, необходимость в длительной механической вентиляции или дополнительном кислороде, затрудненное дыхание с рождения
Иммунодефицит	Рецидивирующие лихорадки и инфекции (включая нереспираторные), отставание в развитии



Рис. 2. Терапия бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше. Адаптировано из Global Initiative for Asthma 2015

эффективностью [7–9]. В целом низкие дозы иГКС не ассоциировались с любыми серьезными побочными системными эффектами в клинических исследованиях, поэтому эта терапия рассматривается как безопасная [3, 8–17]. Хотя существуют данные, указывающие на то, что высокие дозы ассоциировались с замет-

ными системными эффектами (темповая задержка роста и влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему) даже в первый год терапии [3, 7–17]. Эти эффекты такие же, как и в исследованиях, проведенных у старших детей. Влияние на рост было накопительное при продолжении длительного лече-

ния [18–20]. Дети, которые находились на лечении флутиказоном пропионатом в течение двух лет в возрасте двух или трех лет [7], догнали в росте своих сверстников через два года после прекращения терапии иГКС. Ретроспективный анализ показал, что у детей младше двух лет и при весе < 15 кг не был зафиксирован этот скачок в росте [21]. Согласно двум систематическим обзорам, опубликованным в кокрайновской библиотеке, дети с персистирующей БА, находящиеся на ежедневной терапии иГКС, растут на 0,5 см меньше в течение первого года лечения [22, 23]. Первый систематический обзор включал 25 исследований: 8471 ребенок с легкой и среднетяжелой БА, из которых 5128 были на лечении иГКС, а остальные дети получали плацебо. иГКС давали в низкой или средней дозе на протяжении от 3 месяцев до 4–6 лет. Средние показатели прибавок роста за год лечения были в среднем 6–9 см в группе контроля и на 0,5 см меньше в группе иГКС [22]. Второй систематический обзор также оценивал влияние низких или средних доз иГКС на рост у 728 детей с легкой и среднетяжелой персистирующей БА в течение года. В результате дети на низких дозах имели более высокую прибавку в росте на четверть сантиметра (5,74 в год, по сравнению с 5,94 см в год при терапии средними дозами) [23]. Еще один метаанализ, состоящий из 16 рандомизированных клинических исследований, также показал, что годовая терапия иГКС значительно снижает скорость роста у детей с различной степенью тяжести бронхиальной астмы [среднее различие –0,48 см/год (95% ДИ от –0,66 до –0,29)]. Окончательный рост у взрослого больного бронхиальной астмой был снижен в среднем на 1,20 см (95% ДИ от –1,90 см до –0,50 см) при лечении будесонидом по сравнению с плацебо [24].

Другая группа препаратов, широко используемая у детей, — это АЛТР, которые также имеют выраженный противовоспалительный эффект и высокий профиль безопасности. Лейкотриены — это важнейшие провоспалительные медиаторы, синтезируемые *de novo* клетками дыхательных путей (альвеолярными макрофагами и тучными клетками) и воспалительного инфильтрата (эозинофилами и нейтрофилами) при их активации. Цистенилиновые лейкотриены C4, D4, E4 образуются из арахидоновой кислоты при участии 5-липоксигеназы и пептидаз. Они являются ключевыми медиаторами в патогенезе бронхиальной

астмы: индуцируют продукцию слизи, развитие отека, эозинофилии и бронхоспазма.

Согласно рекомендациям Британского торакального общества (British Thoracic Society, BTS), АЛТР могут назначаться как альтернатива иГКС или в качестве добавочной терапии у тех детей, кто не полностью ответил на лечение иГКС [25]. Гайдлайн, опубликованный Национальным институтом здравоохранения (National Institute of Health, NIH), рекомендует назначение АЛТР для маленьких детей в качестве преодоления трудности использования ингаляционных устройств или когда присутствует низкий комплаенс [26].

Эффективность монтелукаста (оригинальный препарат Сингуляр) в качестве базового препарата при рецидивирующим вирус-индуцированном визинге у маленьких детей была подтверждена в нескольких крупных рандомизированных исследованиях. Было проведено проспективное, открытое, рандомизированное исследование 595 детей раннего возраста из группы высокого риска развития аллергических заболеваний. У всех детей был диагностирован визинг после РС-вирусной инфекции и назначен монтелукаст (Сингуляр) курсом в течение 12 недель. Эффективность монтелукаста оценивалась по шкале оценки клинических симптомов, функции легких, использованию КДБА и постановке диагноза инfantильной астмы. После 12 недель лечения получены значительные различия в оценке по шкале симптомов в отношении кашля, визинга, явления визинга на нагрузку, а также уменьшение числа госпитализаций и дней с использованием КДБА ($p < 0,05$). Диагноз бронхиальной астмы был поставлен в 9,6% (57 детей из 595). В результате авторы приходят к выводу, что монтелукаст клинически эффективен в лечении вирус-индуцированного визинга, улучшении функции легких и снижении риска инfantильной астмы [27].

Хорошо известен факт нарастания частоты обращений за оказанием экстренной помощи для детей с БА в осенне-зимний период в связи с увеличением случаев острых респираторных инфекций. Было проведено мультицентровое, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в течение 12 месяцев у 220 детей 2–14 лет с интермиттирующей БА. 113 детей получали плацебо, 107 получали монтелукаст (Сингуляр) в дозе 4 мг для детей 2–5 лет и 5 мг для 6–14 лет.

Было важно, что лечение инициировалось родителями в начале каждой инфекции ВДП или симптомов астмы. Лечение продолжали минимум 7 дней или до тех пор, пока симптомы были компенсированы в течение 48 часов, но максимум 20 дней. В результате терапии монтелукастом симптомы БА были снижены на 14% и ночные пробуждения от БА на 8,6% ($p = 0,043$). Количество выданных справок школьникам уменьшилось на 37% и больничных листов по уходу за ребенком на 33% ($p < 0,0001$) [28].

Представляет интерес еще одно исследование выраженного противовоспалительного эффекта монтелукаста (Сингуляр) у маленьких детей. В плацебо-контролируемом исследовании с участием 42 детей с бронхиальной астмой в возрасте 2–5 лет монтелукаст был добавлен к базовой терапии на 45 дней в осенний период, и это привело к уменьшению числа дней обострения БА у мальчиков, но не у девочек [29].

Особенно важно учитывать возможность использования АЛТР для снижения стероидной нагрузки у детей с бронхиальной астмой. Было проведено рандомизированное, двойное плацебо-контролируемое исследование у 76 детей с астмой в возрасте 6–14 лет, с сенсibilизацией к клещам домашней пыли. Исследовали возможность снижения дозы иГКС, частоту обострений, функцию легких, АСТ-тест и изменение ОФВ₁ при выполнении теста на беговой дорожке в группе детей, получающих иГКС, иГКС + монтелукаст и иГКС + плацебо. В результате исследования авторы приходят к выводу, что целесообразно добавление монтелукаста к терапии иГКС у детей с астмой для снижения кумулятивной дозы иГКС при хорошем контроле над симптомами. Кроме того, сочетание иГКС и монтелукаста привело к снижению числа обострений и достижению лучшего контроля бронхоконстрикции, индуцированной физической нагрузкой [30].

Еще одно исследование, оценивающее на протяжении 12 недель эффективность монтелукаста в качестве монотерапии или в комбинации с иГКС, подтвердило эффективность использования АЛТР у детей, больных астмой. Это мультицентровое, открытое, обсервационное исследование у детей ($6,9 \pm 3,4$ года) с неконтролируемой астмой. Было обследовано 328 пациентов, из которых 76 (23,2%) были на монотерапии монтелукастом и 252 (76,8%) на комбинированной: иГКС + монтелукаст.

Через 4 недели 61,3% и 52,9% пациентов с моно- и комбинированной терапией соответственно достигли контроля над астмой, и через 12 недель эта пропорция увеличилась до 75% и 70,9%. В группе детей с монотерапией по результатам ACQ-теста по контролю над астмой было отмечено улучшение симптомов (среднее $\pm$ SD $1,67 \pm 0,69$, $0,71 \pm 0,70$ и $0,50 \pm 0,52$ исходно, 4 и 12 недель соответственно; $p < 0,001$). В группе иГКС + монтелукаст средняя оценка ACQ-теста значительно улучшилась с $2,02 \pm 0,83$ исходно до $0,90 \pm 0,86$ в 4 недели и $0,64 \pm 0,86$ в 12 недель ($p < 0,001$). После 12 недель лечения монтелукастом в качестве добавочной терапии 22,6% пациентов снизили дозу иГКС. Одинаковые результаты были получены в группе школьников и дошкольников. Авторы исследования пришли к выводу, что монотерапия монтелукастом или в комбинации с иГКС является эффективной стратегией в достижении контроля над астмой у детей [31].

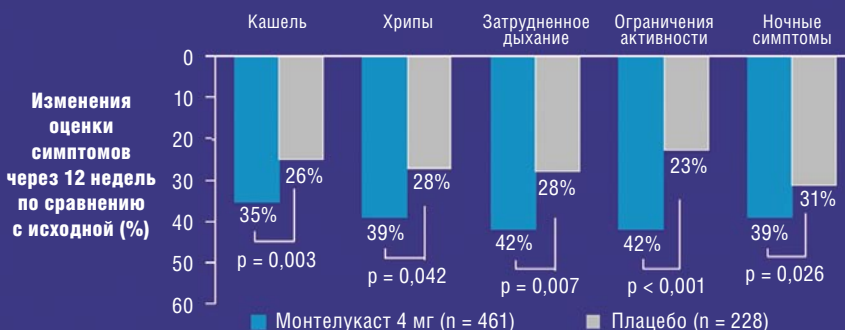
Учитывая существенно более высокую безопасность антилейкотриеновых препаратов по сравнению с иГКС, были проведены многочисленные исследования по сравнению эффективности этих двух групп лекарственных средств. В канадское исследование были включены 227 детей в возрасте от 2 до 17 лет с легкой или средней тяжести астмой, получавшие либо иГКС (в низкой или средней дозе 250 мкг/день по беклометазону или его эквиваленту), или АЛТР в виде монотерапии. Дети, которые получали АЛТР, были соотношены 1:3 с детьми на иГКС по возрасту, полу, предыдущей истории обострений. Результаты оценивались по необходимости в приеме пероральных кортикостероидов, их дозировке и длительности приема, наличию обострений и госпитализации, использованию КДБА. В результате, в отличие от АЛТР, монотерапия иГКС незначительно снижает потребность в назначении ОКС или влияет на число обращений за неотложной помощью и ассоциировалась с более высоким уровнем госпитализаций и использованием КДБА. Эти, на первый взгляд, неожиданные результаты могут быть объяснены превалированием недостаточной продолжительности приема иГКС и низким комплаенсом в группе детей, получающих иГКС в виде монотерапии, чем в группе детей, получающих АЛТР [32].

Целью другого двойного слепого, мультицентрового, мультинационального

Монтелукаст для профилактики обострений БА у детей (возраст 2–5 лет)

В клиническом исследовании монтелукаст обеспечил эффективный контроль над БА у детей в возрасте 2–5 лет

Двойное слепое мультицентровое и мультинациональное исследование продолжительностью 12 недель у детей с персистирующей БА



689 детей в возрасте 2–5 лет были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы терапии монтелукастом (жевательная таблетка 4 мг) или плацебо 1 раз в сутки

Рис. 3. Оценка симптомов бронхиальной астмы через 12 недель терапии монтелукастом или плацебо по сравнению с исходным уровнем [30]

Основные клинические ситуации использования монтелукаста у детей дошкольного возраста с эпизодами визинга [36]

Таблица 3

Доказано	Дискутабельные вопросы
Эффективность при эпизодическом (вирусном) визинге	Эффективность прерывистых курсов при тяжелом рецидивирующем визинге
Эффективность при визинге, обусловленном множеством триггеров	Эффективность при комбинированной терапии с иГКС у детей с визингом
Уменьшение воспаления в респираторных путях	Эффективность после тяжелого бронхолита, обусловленного РС-вирусом
Отличный профиль безопасности	Эффективность при острых обострениях
Хороший комплаенс за счет однократного приема внутрь	Критерий отбора пациентов с визингом для монотерапии или для комбинированной с иГКС

исследования в 93 центрах по всему миру, включая 56 в США и 21 в странах Африки, Австралии, Европе, Северной и Южной Америке, было оценить эффективность монтелукаста у детей младшего возраста с персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой. Обследовано 689 детей в возрасте 2–5 лет, которые в течение 12 недель принимали монтелукаст в дозе 4 мг (461 пациент) или плацебо (228 пациентов). У всех детей была диагностирована персистирующая бронхиальная астма, требующая использования бета-2-агонистов. В результате через 12 недель терапия монтелукастом значительно улучшила уровень контроля над бронхиальной астмой по сравнению с плацебо в отношении наличия дневных и ночных симптомов, ежедневном использовании бета-2-агонистов, количестве бессимптомных дней, частоте обострений бронхиальной астмы, необходимости

использования терапии по требованию, качестве жизни и уровне эозинофилов в периферической крови. Клинический эффект был виден уже с первого дня терапии монтелукастом. Не было отмечено значимых различий в частоте выявления клинических побочных эффектов, лабораторных находок или повышенных уровней трансаминаз в сыворотке крови [33].

Основные клинические ситуации, при которых назначается монтелукаст, суммированы в табл. 3. Они включают доказанные и дискутабельные положения, при которых до сих пор изучаются возможности назначения монтелукаста. Монтелукаст — это безопасный препарат с хорошим противовоспалительным эффектом в респираторных путях [34] и сильным бронхопротекторным эффектом [35]. Отличный профиль безопасности монтелукаста и возможность однократного приема через рот способству-

ют хорошему комплаенсу и отражают основные преимущества его использования у детей младшего возраста. Более того, монтелукаст является хорошей альтернативой иГКС у детей с плохим комплаенсом или у детей с побочными эффектами от длительной терапии стероидами.

Заключение

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА у детей с аллергической астмой, наличием вирус-индуцированного визинга и бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой. Существенное значение данной группы препаратов в профилактике обострений бронхиальной астмы. Со времени первых клинических испытаний до сегодняшнего дня область применения этого класса лекарств постоянно расширяется. Будущие исследования в этой области должны включать в себя разработку критериев отбора пациентов для монотерапии монтелукастом или в виде комбинированной терапии, а также поиск биомаркеров для прогноза ответа на терапию. ■

Литература

- Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy*. 2004; 59: 469–478.
- Ducharme F. M., Lemire C., Noya F. J. et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children // *N Engl J Med*. 2009; 360: 339–353.
- Connett G., Lennay W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide // *Arch Dis Child*. 1993; 68: 85–87.
- Wilson N. M., Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home // *Arch Dis Child*. 1990; 65: 470–410.
- Bisgaard H., Hermansen M. N., Loland L., Halkjaer L. B., Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing // *N Engl J Med*. 2006; 354: 1998–2005.
- Zeiger R. S., Mellon M., Chipps B. et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): clinically meaningful changes in score // *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 983–988.
- Guilbert T. W., Morgan W. J., Zeiger R. S. et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma // *N Engl J Med*. 2006; 354: 1985–1997.
- Baker J. W., Mellon M., Wald J., Welch M., Cruz-Rivera M., Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants // *Pediatrics*. 1999; 103: 414–421.
- Teper A. M., Colom A. J., Kofman C. D., Maffey A. F., Vidaurreta S. M., Bergada I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing // *Pediatr Pulmonol*. 2004; 37: 111–115.
- Nielsen K. G., Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1500–1506.
- Roorda R. J., Mezei G., Bisgaard H., Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate // *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: 540–546.
- Bisgaard H., Gillies J., Gronewald M., Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 126–131.
- Chavasse R. J., Bastian-Lee Y., Richter H., Hilliard T., Seddon P. Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone // *Arch Dis Child*. 2001; 85: 143–148.
- Hofhuis W., van der Wiel E. C., Nieuwhof E. M. et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants // *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 328–333.
- Ilangovan P., Pedersen S., Godfrey S., Nikander K., Noviski N., Warner J. O. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension // *Arch Dis Child*. 1993; 68: 356–359.
- Murray C. S., Woodcock A., Langley S. J., Morris J., Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomized, controlled study // *Lancet*. 2006; 368: 754–762.
- Pao C. S., McKenzie S. A. Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 945–949.
- Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? // *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 521–535.
- Agertoft L., Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma // *N Engl J Med*. 2000; 343: 1064–1069.
- Kelly H. W., Sternberg A. L., Lescher R. et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height // *N Engl J Med*. 2012; 367: 904–912.
- Guilbert T. W., Mauger D. T., Allen D. B. et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone // *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 956–963.e1–7.
- Zhang L., Prietsch S. O. M., Ducharme F. M. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD009471. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009471.pub2>.
- Pruteanu A. I., Chauhan B. F., Zhang L., Prietsch S. O. M., Ducharme F. M. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: dose response effects on growth // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD009878. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009878.pub2.1>.
- Loke Y. K., Blanco P., Thavarajah M., Wilson A. M. Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS ONE*. 2015; 10 (7): e0133428. doi: 10.1371/journal.pone.0133428.
- British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the management of asthma.
- National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. <http://www.nhlbi.nih.gov>. Last access on: 09 February 2012.
- Zou Y.-X. et al. Clinical efficacy of montelukast sodium in treating infantile wheezing // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18: 775–780.
- Colin F. Robertson et al. Short-course Montelukast for intermittent asthma in children // *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. Vol 175. p. 323–329.
- Johnson N. W., Mandhane P. J., Dai J. et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy // *Pediatrics*. 2007; 120: e702–712.
- Stelmach et al. Do children with stable asthma benefit from addition of montelukast to inhaled corticosteroids: Randomized, placebo controlled trial/Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2015, 31, 42–48.
- Bérubé et al. Effectiveness of montelukast administered as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroid in pediatric patients with uncontrolled asthma: a prospective cohort study // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014, 10: 21.
- Ducharme F. M., Gingras J., Allen-Ramey F. C., Maiese E. M., Noya F. J. D. // *Current Medical Research & Opinion*. 2012, Vol. 28, № 1, 111–119.
- Knorr B. et al. Montelukast, a Leukotriene Receptor Antagonist, for the Treatment of Persistent Asthma in Children Aged 2 to 5 Years // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108. № 3.
- Straub D. A., Minocchieri S., Moeller A., Hamacher J., Wildhaber J. H. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old // *Chest*. 2005, 127: 509–514.
- Bisgaard H., Nielsen K. G. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children // *Am J Respir Crit Care Med*. 2000, 162: 187–190.
- Montella et al. Update on leukotriene receptor antagonists in preschool children wheezing disorders/Italian // *Journal of Pediatrics*. 2012, 38: 29.

Первый ход в терапии астмы¹

Сингуляр (монтелукаст) – оригинальный негормональный препарат с выраженным противовоспалительным эффектом²

Для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы, начиная с 2-летнего возраста²

По 1 таблетке 1 раз в день 4, 5 или 10 мг в зависимости от возраста²

ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ
СИНГУЛЯР®
(монтелукаст натрия, MSD)



Реклама

Ключевая информация по безопасности

Противопоказания: Возраст пациентов младше указанного в инструкции для каждой из доз. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, фенилкетонурия (для жевательных таблеток 4 и 5 мг, содержат аспартам), дефицит лактазы, непереносимость лактозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток 10 мг, содержат лактозы моногидрат). Особые указания: СИНГУЛЯР следует применять при беременности и в период кормления грудью, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. СИНГУЛЯР в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. СИНГУЛЯРом нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные ГКС. Побочные эффекты: В целом СИНГУЛЯР хорошо переносится. Общая частота побочных эффектов при лечении СИНГУЛЯРом сопоставима с плацебо. У пациентов, принимавших препарат СИНГУЛЯР, были описаны психоневрологические нарушения: агитация, агрессивное поведение, враждебность, тревожность, депрессия, нарушения сна, суицидальные мысли и поведение и т. д. Связь развития этих симптомов с приемом препарата до конца не установлена. В случае появления подобных симптомов необходимо сообщить лечащему врачу.

1. Global initiative on asthma (GINA) <http://www.ginasthma.org/>, updated 2015. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Сингуляр 4, 5 и 10 мг

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ MSD НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАННЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1, Бизнес-центр «Павловский»

тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94,

www.msd.ru

RESP-1128082-0007; 09.2015

Бартонеллез у детей

Ф. С. Харламова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Гусева**, кандидат медицинских наук

Л. Н. Гусева***, кандидат медицинских наук

Н. Ю. Егорова***, кандидат медицинских наук

В. П. Бойцов**, кандидат медицинских наук

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

** ГБУЗ ИКБ № 1 ДЗМ, Москва

*** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Резюме. В статье представлен краткий обзор литературы о современном состоянии проблемы бартонеллеза, его резервуарах и переносчиках, распространенности в мире и часто встречающихся на территории России различных клинических формах. Приводятся клинические примеры наиболее тяжелых вариантов течения болезни у детей.

Ключевые слова: классические бартонеллезы, новые клинически значимые бартонеллезы, болезнь кошачьей царапины.

Abstract. The article presents a brief review of literature on the current state of bartonellosis issue, its reservoirs and carriers, prevalence in the world and frequency of occurrence in Russia in different clinical forms. Clinical examples of most severe variants of the disease in children are given.

Keywords: classical Bartonella, significant Bartonella, cat scratch disease.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 11, 2015 г.

Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагностика классических форм болезни кошачьей царапины не представляет больших трудностей. Важное значение имеют контакт с кошкой (у 95% больных), наличие первичного аффекта и появление регионарного лимфаденита (чаще через 2 нед) при отсутствии реакции других лимфатических узлов. Диагноз может быть подтвержден микробиологическим исследованием крови с высевом на кровяной агар, гистологическим изучением биоптата папулы или лимфатического узла с окрашиванием срезов с применением серебра и микроскопическим поиском скоплений бактерий, а также молекулярно-генетическим исследованием ДНК возбудителя из биоптата больного. Дифференцируют от кожно-бубонной формы туляремии, туберкулеза лимфатических узлов, лимфогранулематоза, бактериальных лимфаденитов.

Об инфекции, связанной с *B. quintana*, сообщения появились в начале 1990-х годов, когда возбудитель был выявлен как причина оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц. Серологические и молекулярно-генетические исследования в разных

странах, в том числе и в России, выявили скрытую циркуляцию возбудителя среди населения и его наличие в популяции вшей [5, 6]. У населения Украины специфические антитела к *B. quintana* выявлены во всех возрастных группах в диапазоне 1,48–2,48%, во Франции — у 0,6% обследованных, а эндокардиты, обусловленные данным видом бартонелл, подтверждены у 76,4% в группе больных с неустановленной этиологией страдания (1995–1998 гг.).

Эпидемия окопной (траншейной) лихорадки связана с платяными вшами человека при эпидемическом сыпном тифе; он обусловлен механическим втиранием инфицированных фекалий в расчесы кожи. В фекалиях вшей *B. quintana* сохраняют свою жизнеспособность исключительно долго — до 1312 суток [4, 6]. Природный резервуар *B. quintana* до настоящего времени не установлен, единственным источником инфекции считается человек. У вшей, в отличие от сыпнотифозного риккетсиоза, бартонеллез протекает бессимптомно, микроорганизм сохраняется пожизненно (до 30–45 сут), трансвариальная передача отсутствует. У человека, помимо остро протекающего лихорадочно-го заболевания, возможно длительное (до 2–5 лет) скрытое бессимптомное носительство или же в сочетании с хронически протекающими лимфаденопатиями и эндокардитом (бартонеллезный

рохалимический синдром) — пролонгированный комплекс симптомов и признаков, сопровождающихся недомоганием, снижением трудоспособности, анорексией и рецидивами лихорадки. Симптомы могут сохраняться в течение недель и месяцев. Диагноз устанавливается путем выделения возбудителя высевом крови на селективную питательную среду или полимеразной цепной реакцией биоптата из лимфатического узла. Манифестным проявлением такого состояния, в частности, при бактериемии, обусловленной *B. quintana* или *B. henselae*, является развитие эндокардита с признаками сердечной недостаточности, развитием ощущения быстрой утомляемости, появлением умеренной лихорадки, потерей массы тела (до 15 кг) и другими симптомами. Со стороны сердца отмечается систолический аортальный или митральный шум и нарушение ритма [7, 8]. Бартонеллы могут быть причиной до 30% случаев культурально-негативных эндокардитов. Этиология эндокардита обычными культурально-бактериологическими методами определяется только в 2,5–31% случаев. 38–98% оперированных клапанов содержат бартонеллы.

Заболевания людей острой формой болезни Карриона, известной как лихорадка Оройя, связывают с укусами нескольких видов москитов. Заболевание распространено на терри-

¹ Контактная информация:
kharlamova47@bk.ru

тории Перу. Существуют две клинические формы заболевания: лихорадка Ороя (Oroya fever) (называемая также болезнью Карриона (Carrion's disease)) и перуанская бородавка (verruca peruana). Первая связана с возникновением у человека лихорадки, анемии, а также с увеличением печени, селезенки и лимфатических узлов; вторая характеризуется бородавчатыми, легко кровоточащими и изъязвляющимися высыпаниями на коже. Лихорадка Ороя практически во всех случаях считается неизлечимой. При укусе москита бартонеллы вместе со слюной насекомого непосредственно проникают в кровяное русло, атакуют и внедряются в эритроциты и распространяются гематогенным путем с последующим заселением клеток эндотелия сосудистой системы, лимфатических узлов, селезенки и других органов. При этом до 90% эритроцитов гемолизируется, что обуславливает резкую анемию и клиническую картину заболевания.

Целью данного исследования было изучение этиологической структуры, клинических особенностей, течения и исходов бартонеллеза у детей, находившихся на лечении в отделениях Морозовской ДГКБ и ИКБ № 1 г. Москвы. Под нашим наблюдением находилось 25 больных с диагнозом «бартонеллез» в возрасте от 3 до 14 лет. Среди них от 3 до 6 лет было 10 детей, от 7 до 10 лет — 9 и старше 10 лет — 6 детей. Дети поступали с направляющими диагнозами: «шейный лимфаденит, лимфаденопатия, лихорадка неясного генеза, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) с синдромом менингизма, абдоминальным синдромом, лимфогранулематоз, ОРВИ + афтозный стоматит, серозный менингит». При обследовании в клинической картине заболевания обращал на себя внимание у 25 детей длительный характер лихорадки, преимущественно с гипертермией (температура тела в среднем составляла $39 \pm 0,2$ °C) продолжительностью от 7 до 20 дней; лимфаденопатия с вовлечением множественных групп лимфоузлов и увеличением их размеров от 1 до 3–4 см выявлялась у 17 детей; проявления васкулита с формированием папулезно-узелковых элементов багрово-синюшной окраски размером до 1 см, преимущественно на верхних и нижних конечностях, у 3 больных на фоне выраженной лимфаденопатии и продолжительной лихорадки; гепатолиенальный синдром в сочетании с лимфаденопатией регистрировал-

ся у 9 детей; поражение глаз по типу глазожелезистой формы у 3, среди них у одного ребенка начало заболевания сопровождалось нейротоксикозом, на фоне которого выражены были явления менингизма; диагностировали один случай гнойного менингита, один эндокардит, один артрит и у одной больной на фоне сочетанной инфекции — бартонеллеза и герпесвирусной инфекции 6-го типа регистрировали длительную лихорадку и тиреоидит. У 4 больных диагностировали типичную форму болезни кошачьей царапины. У одного больного на фоне длительной лихорадки и стойкого гипертромбоцитоза сопутствовал неполный синдром Кавасаки. В показателях общего анализа периферической крови обращал на себя внимание лейкоцитоз у 17 больных, в среднем составлявший $16,2 \pm 1,6 \times 10^9$ со сдвигом формулы влево. У 6 больных имела место анемия со снижением гемоглобина в среднем до $101,2 \pm 7,9$ г/л; у больных выявлялся тромбоцитоз в среднем до $477 \pm 46,1$.

Бартонеллез был подтвержден у 25 больных, из них у 16 (64%) в виде моноинфекции — *B. henselae* обнаруживалась в диагностическом титре у 13 больных (52%) и у 3 (12%) — *B. quintana*. Микстинфекция регистрировалась у 9 (36%) детей: у 2 (8%) *B. henselae* + *B. vinsonii*, у 2 (8%) *B. henselae* + *B. grahamii* и у 2 (8%) — *B. vinsonii* + *B. arupensis*, у 3 (12%) детей этиологию заболевания диагностировали с помощью комплексного антигенового бартонеллезного диагностикума. Из сопутствующих инфекций регистрировали в виде острой формы парагрипп и туляремию, а в варианте персистирующих — у 2 хламидийную, у 2 — инфекцию герпеса человека 6-го типа и у 2 больных — Эпштейн–Барр вирусную инфекцию. Не обследованы на другие инфекции 9 детей, но 6 из них составили группу часто болеющих острыми респираторными заболеваниями (> 8 эпизодов болезни в течение года).

Лечение больных проводилось с применением антибиотиков группы макролидов, аминогликозидов и доксициклином. В более тяжелых случаях болезни, с учетом сопутствующих других инфекций, в терапию включали Виферон, Арбидол, Липоксид, Полиоксидоний. В случае течения бартонеллеза с тиреоидитом назначался короткий курс глюкокортикоидной терапии. Более быстрый санирующий эффект достигался при лечении бартонеллеза доксициклином.

Клинические примеры

Приводим в качестве примеров следующие истории болезни:

1. Мария Г., 7 лет. Из анамнеза заболевания известно, что девочка накануне болезни ездила на рыбалку, где имела контакт с мотылем. Заболела 2.05.2007, когда отмечался подъем температуры до 37,4 °C, появились боли в коленных суставах, шее, левой подмышечной области. С 5.05.2007 температура тела повысилась до 40 °C. В общем анализе крови, сданном амбулаторно, лейкоцитоз — 18 тыс., СОЭ — 76 мм/ч. Получала симптоматическое лечение без эффекта. Госпитализирована с подозрением на лимфогранулематоз. Анамнез жизни без особенностей. При осмотре в отделении: температура — 38,5 °C. Кожные покровы чистые, периферические лимфоузлы — 0,5–1 см, безболезненные. В ротоглотке без воспалительных изменений. В легких дыхание везикулярное, тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 3 см, селезенка + 1,5 см. Стул оформленный, дисурии нет. До получения лабораторных анализов в терапию включен цефазолин, Арбидол. До 17.05.2007, несмотря на проводимую антибактериальную и противовирусную терапию, ребенок продолжал лихорадить с высокой температурой. По результатам лабораторных методов исследования выявлено: *B. henselae* 1:128 (диагностический титр 1:40); обнаружены высокие титры IgG EBV VCA, EA, EBNA. В биохимическом анализе крови: серомукоид — 1,154, СРБ — 0,025.

В клиническом анализе крови: СОЭ — 42 мм/ч, лейкоцитоз 13 тыс. По результатам ультразвукового исследования брюшной полости и почек: холецистохолангит, калькулезный холецистит, поясничная дистопия правой почки, увеличение лимфоузлов брюшной полости. Учитывая эти данные, ребенку был поставлен основной диагноз: «бартонеллез, генерализованная форма». Сопутствующий диагноз: «персистирующая Эпштейн–Барр вирусная инфекция, холецистохолангит, калькулезный холецистит, — поясничная дистопия правой почки». На фоне проводимой терапии азитромицином, Вифероном-3 состояние улучшилось, ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Однако через 7 дней после выписки снова возникла лихорадка, был назначен доксициклин на 10 дней, после которого рецидивов болезни не отмечено.

2. Зоя С., 11 лет, поступила в ИКБ № 1 15.01.2008 с направляющим диагно-

Таблица 2

Биохимический анализ крови пациента

Б/х анализ крови	15.10.2008	17.10.2008	23.10.2008	27.10.2008	Норма
АЛТ	156	114	37	27	До 40 ЕД/л
АСТ	154	49	33	28	До 45 ЕД/л
ЛДГ	537	404	409	313	225–450 ЕД/л
ГГТФ	666	922	573	382	До 30 ЕД/л
Амилаза	257	406	277	164	До 220 ЕД/л

зом «менингит». Из анамнеза известно, что в течение последних месяцев девочка находилась у бабушки в сельской местности, где имела контакт с различными животными, а наиболее тесно контактировала с кошкой, которая ее полизывала и царапала. Девочка заболела 15.01.2008: отмечались головная боль, боль в горле; подъем температуры тела к вечеру до 39,5 °С, головная боль усилилась. Госпитализирована с подозрением на менингит. Анамнез жизни без особенностей. При поступлении в стационар: состояние средней тяжести. Температура — 38,9 °С. Кожа чистая. Зев гиперемирован. Гиперемия конъюнктивы, отек век левого глаза и увеличение околоушного лимфатического узла слева. Катаральные явления выражены умеренно. Увеличение переднешейных и подчелюстных лимфоузлов слева до 1 см. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, безболезненный. Менингеальные знаки слабо выражены. От люмбальной пункции мать отказалась. При обследовании выявлено: РИФ с антигеном парагриппа — положительная.

В сыворотке крови обнаружена в ИФА *B. henselae* 1:80 (диагностический титр 1:40); IgG CMV — повышенные. Учитывая полученные данные, был поставлен основной диагноз: «бартоanelлез, глазожелезистая форма с явлениями менингизма». Сопутствующий диагноз: «парагрипп». В связи с чем ребенку был назначен доксициклин: 1 день 100 мг 1 раз в день, затем 6 дней 50 мг 2 раза в день, Виферон-3, симптоматическая терапия. Состояние ребенка на фоне проводимой терапии улучшилось, температура нормализовалась, катаральные явления и воспалительные изменения со стороны левого глаза постепенно исчезли, лимфоузлы уменьшились. Выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра.

3. Илья К., 6 лет. Из анамнеза болезни известно, что мальчик в конце августа 2008 г. дома играл с черепахой,

которая укусила его за язык. В течение 4 дней отмечались кровавые выделения из языка и болезненность в месте укуса. В это время к врачу не обращались. В течение сентября ребенок периодически жаловался на боли в животе, снизился аппетит, появилась быстрая утомляемость, перестал посещать бассейн (занимается плаванием). В конце сентября по данным ультразвукового исследования выявлена дискинезия желчевыводящих путей, по поводу которой получал желчегонную терапию, однако продолжал периодически жаловаться на боли в животе. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды срочные, весом 3700 г, закричал не сразу. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов, в раннем периоде выявлен гипертензионный синдром, по поводу которого наблюдается невропатологом. Часто болеет респираторными инфекциями (до 8 раз в году), сопутствуют хронический тонзиллит, аденоидит. Состояние ухудшилось 8 октября, когда появилась лихорадка до 39 °С, 9 и 10 октября повторялись упорная рвота и боли в животе. Госпитализирован в Люберецкую больницу с подозрением на острый аппендицит, где провели лапароскопию, выявили мезоаденит, без признаков аппендицита. Произведено гистологическое исследование одного из лимфоузлов брюшной полости, свидетельствовавшее о гнойно-воспалительном процессе. В последующие дни (с 11–13.10.2008) мальчик продолжал упорно лихорадить. Выявили менингеальные симптомы, с подозрением на вторичный менингит произвели люмбальную пункцию, которая подтвердила гнойный менингит, лечение проводилось в условиях отделения реанимации.

По настойчивому требованию родителей ребенка перевели в Морозовскую детскую клиническую больницу. Мальчик продолжал лихорадить с сохранением менингеальных симптомов до 19.10.2008. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание

синдром цитолиза, повышение амилазы и γ -глутамилтранспептидазы, что указывало на поражение печени и поджелудочной железы (табл. 2).

При исследовании спинномозговой жидкости методом полимеразной цепной реакции от 13.10.2008 *Mycobacterium tuberculosis complex*, *Hemophilus influenzae*, энтеровирус — не обнаружены. В анализах крови от 17.10.2008: реакции агглютинации эритроцитарными диагностикумами — на дизентерию Зонне, Флекснера отрицательные, сальмонеллез комплексный — отрицательная. Реакция Райта от 22.10.2008 — отрицательная, реакция Хеддельсона от 22.10.2008 — отрицательная. Исследование крови на ВИЧ, HBsAg от 16.10.2008 — отрицательные. Серологическое исследование крови от 17.10.2008 *Bartonella henselae* 2 штамма — 1:16 (диагностический титр 1:40). РПГА крови от 14.10.2008, от 22.10.2008 *anti-Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* не обнаружены. Исследование крови полимеразной цепной реакцией на цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1-го, 2-го типа, вирусов герпеса 6-го типа, вируса Эпштейн–Барр, энтеровирус — не обнаружены. Данные комплексного обследования позволили диагностировать бартоanelлез, генерализованную форму, вторичный гнойный менингит, гепатит, панкреатит, мезоаденит. Проводилась комплексная терапия: в/в 14.10–18.10.2008 (глюкозосолевые растворы, витамины, препараты калия, сернокислой магнезии, внутривенное введение цефтриаксона по 1 г в/в $\times$ 2 раза в день с 15.10.–25.10.2008; флуконазол по 50 мг $\times$ 1 раз с 15.10.–21.10.2008; Лазикс по 1 мл $\times$ 2 раза в день с 14.10.–18.10.2008; внутрь Мезим форте по 1 таб. $\times$ 3 раза в день с 30.10.2008; бактисубтил по 1 капсуле $\times$ 3 раза в день 14 дней; Холензим по 1/2 таб. $\times$ 3 раза в день 4 дня; Виферон-3 ректально; внутрь Линекс по 1 капсуле $\times$ 3 раза в день с 30.10.–02.11.2008; полоскание ротоглотки антисептиками, обильное дробное питье, печеночная диета. На фоне проводимой терапии состояние мальчика улучшилось, выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового врача.

4. Дима И., 1 г. 7 мес. Из анамнеза болезни известно, что остро заболел 5.08.2010 г., когда появилась фебрильная лихорадка и мелкоточечная сыпь на туловище и конечностях. Участковым врачом назначался с 6.08.2010 Кипферон в течение 5 дней, сыпь быстро исчезла, но ребенок продолжал лихорадить,

в связи с чем назначен был Флемоксин с 10.08.2010, затем с 15.08.2010 — Супракс. В связи с продолжающейся лихорадкой 17.08.2010 был госпитализирован в ДГБ № 12, где находился с диагнозом «лихорадка неясного генеза» до 23.08.2010. Получал Клафоран 3 дня, затем Максипим 3 дня (без эффекта). С 23.08.2010 переведен в МДГКБ для дальнейшего обследования и лечения. Анамнез жизни собирался со слов отца, который указывал на нормально протекавшую первую беременность, срочные роды нормальные. Ранний период жизни протекал без особенностей, наблюдался в районной поликлинике, привит по возрасту, психомоторное развитие соответствовало возрасту, редко болел острыми респираторными заболеваниями.

Накануне заболевания находился на даче в Подмоскovie с бабушкой, т. к. мать находилась дома с новорожденной дочерью. На даче ребенка кусали комары. Контакты не известны.

Наблюдение в МДГКБ. При поступлении состояние средней тяжести, фебрильно постоянно лихорадил до 38–39 °С, кожа бледная, следы от укусов комаров, шелушение на кончиках пальцев кистей, лимфатические узлы мелкие, эластичные, безболезненные. В ротоглотке гиперемия дужек, миндалин, без наложений. Со стороны органов дыхания без видимой патологии. Тоны сердца удовлетворительной звучности, ритмичные. Выслушивался короткий систолический шум на верхушке сердца. Живот мягкий, безболезненный. Печень ниже реберного края на +1 +1,5 + верхняя треть, уплотнена, селезенка не пальпируется. Менингеальных знаков нет. Очаговых симптомов нет. Спокойно реагирует на осмотр. Психомоторное развитие соответствует возрасту. Глаза, уши без патологии.

При обследовании в 18-м боксированном отделении по поводу лихорадки неясного генеза получены следующие результаты обследований.

Серодиагностика: на тифопаратифозную группу инфекций, иерсиниоз, токсоплазмоз, бруцеллез, герпесы 1-го, 2-го, 6-го, цитомегаловирус — отрицательные, Эпштейна–Барр — IgG к капсидному антигену — положительные. Исследование крови на бартонеллез — Ig к *B. henselae* — 1:160 (диагностический титр — 1:40). В посеве крови на стерильность — патогены не обнаружены. В связи с бартонеллезом назначена антибиотикотерапия цефтриаксоном, Сумамедом, Вифероном без эффекта.

Учитывая гипертромбоцитоз, в терапию включен был Тромбо АСС. С учетом бартонеллезной инфекции, персистирующей Эпштейн–Барр инфекции и сохраняющейся лихорадки проводилась терапия высокоактивным иммуноглобулиновым препаратом.

Учитывая продолжающуюся лихорадку и гипертромбоцитоз в этот период, подозревался неполный синдром Кавасаки, в связи с этим проводилось дополнительное ЭХО-кардиографическое обследование сердца.

Ребенок был консультирован иммунологом и гематологом — сделано заключение о течении неполного синдрома Кавасаки, бартонеллезной инфекции в стадии реконвалесценции, т. к. в повторном анализе на бартонеллез антитела не обнаруживались. Рекомендован перевод в иммунологическое отделение ДКБ № 9. В течение октября 2010 г. получал в этом отделении терапию иммуноглобулином и Тромбо АСС. На фоне указанной терапии купировалась лихорадка, нормализовались показатели гемограммы. Ребенок был выписан домой под наблюдение участкового врача. В течение зимних месяцев 2011 г. ребенок 4 раза болел респираторными инфекциями, антибиотикотерапию не получал, контрольные анализы крови не проводились. Наблюдение специалистами не осуществлялось. С конца марта появилась слабость, потливость, на фоне нарастания отеков ребенок был госпитализирован в кардиологическое отделение МДГКБ с диагнозом: «Порок сердца? Инфекционный эндокардит? НК 3 ст.». При бактериологическом обследовании, включая масс-хроматографическое спектрометрическое исследование крови на метаболиты бактерий, патогенная микрофлора не обнаружена.

При ЭКГ- и ЭХО-КГ-обследовании диагноз был уточнен.

В данном случае в формировании патологии аортального и митрального клапанов существенным триггерным фактором деструкции эндотелия сосудов миокарда и клапанов сердца явилась бартонеллезная инфекция [2, 7, 8].

После уточнения диагноза и проведенной консервативной терапии ребенок был переведен в кардиохирургическое отделение для реконструктивного лечения клапанов сердца.

Полученные результаты наблюдений в течение нескольких лет за 25 детьми, больными бартонеллезом, позволили сделать следующие выводы:

1. Бартонеллез у детей характеризуется острым течением, преимущественно с выраженными проявлениями интоксикации, системным характером поражения лимфоидной ткани, сосудистой системы, клапанов сердца, вероятно по типу ангиоматоза, с вовлечением печени, селезенки и в меньшей степени по типу первичного аффекта или локализованной формы: болезни кошачьей царапины и глазожелезистой формы.

2. Заболевание чаще развивается у детей на фоне персистирующих оппортунистических инфекций (герпесвирусной, хламидийной инфекции), а также у часто болеющих острыми респираторными инфекциями, что может косвенно свидетельствовать о состоянии иммунодефицита. В этиотропной терапии бартонеллеза у детей наибольший санирующий эффект достигается при применении доксициклина.

3. С учетом сопутствующей функциональной недостаточности клеточного иммунного ответа у этих больных обоснованным следует считать назначение препаратов, влияющих на повышение функциональной активности фагоцитарной системы и интерферонового статуса (Полиоксидоний, Липоксид, Виферон, индукторы интерферона и др.). ■

Литература

1. Koehler J. E., Glaser C. A., Tappero J. W. Rochalimaea henselae infection: a new zoonosis with the domestic cat as reservoir // JAMA. 1994. Vol. 271. P. 531–535.
2. Koehler J. E., Quinn F. D., Berger T. G. et al. Isolation of Rochalimaea species from cutaneous and osseous lesions of bacillary angiomatosis // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 1625–1631.
3. Zangwill K. M., Hamilton D. N., Perkins B. A. et al. Epidemiology, risk factors, and evaluation of new diagnostic test // N. Engl. J. Med. 1993. V. 329. P. 8–13.
4. Лобан К. М., Лобзин Ю. В., Лукин Е. П. Риккетсиозы человека. Рук-во для врачей. М., СПб, 2002. С. 347–374.
5. Данные проекта МНТЦ № 2223 БТЕП № 53 «Сравнительная характеристика штаммов Bartonella, выделенных от животных и человека в России и США», проводимого фондом US Department of Health and Human Services, Biotechnology Engagement Program (BTEP/DHHS) совместно с НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и ММА им. Сеченова (доклад с. н. с. Круглова А. Н. на Конгрессе детских инфекционистов, 2006 г.).
6. Новости об инфекциях НИИЭМ им. Пастера. Материалы конгресса «Ликвидация и элиминация инфекций». СПб, 10.10.2003. С. 172.
7. Welch D. F. et al. Случаи выделения B. vinsonii у больных с синдромом бактериемии // J. Clin. Microbiol. 1999. 37 (8). P. 2598–2601.
8. Fenollar et al. Выделения B. vinsonii у больной с эндокардитом // J. Clin. Microbiol. 2005. 43. P. 945–947.

Торасемид с замедленным высвобождением у пациентов с отеочно-асцитическим синдромом при циррозе печени

А. А. Балашова*

О. С. Аришева*, кандидат медицинских наук

И. В. Гармаш**, кандидат медицинских наук

Л. М. Голостенова*

Ж. Д. Кобалава*, доктор медицинских наук, профессор

В. С. Моисеев*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

* ГОУ ВПО РУДН, Москва

** ГБУЗ ГКБ № 64 ДЗМ, Москва

Резюме. Торасемид с замедленным высвобождением может служить альтернативой фуросемиду в лечении отеочно-асцитического синдрома у больных декомпенсированным циррозом печени. Результаты исследования подтверждают эффективность торасемида с замедленным высвобождением при циррозе печени.

Ключевые слова: цирроз печени, декомпенсация, отеочно-асцитический синдром, лечение, торасемид, фуросемид.

Abstract. Torasemide with slowed release may serve as an alternative to furosemide in treatment of dropsical-ascitic syndrome in patients with decompensated cirrhosis. The study outcomes confirm the efficiency of torasemide with slowed release in cirrhosis.

Keywords: cirrhosis, decompensation, dropsical-ascitic syndrome, treatment, torasemide, furosemide.

Отечно-асцитический синдром — наиболее частое осложнение цирроза печени (ЦП). Его появление указывает на прогрессирование заболевания и связано с 50% летальностью в течение ближайших 5 лет [1–3]. Ключевыми препаратами для лечения отеочно-асцитического синдрома являются диуретики, которые позволяют улучшить качество жизни больных, предупреждают развитие спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома. Сочетание антагониста альдостерона — спиронолактона и петлевого диуретика — торасемида [4, 5] позволяет добиться регресса отеочно-асцитического синдрома примерно у 60–75% больных, особенно на ранних этапах лечения. У части пациентов диуретическая терапия может быть не эффективной ввиду потери чувствительности к мочегонной терапии,

с формированием рефрактерного асцита, при наличии которого годовая выживаемость составляет всего 25% [7]. Использование мочегонных препаратов в рекомендуемых дозах ограничивают такие нежелательные явления, как гипотония, электролитные нарушения, ухудшение функции почек и азотемия, нарастание печеночной энцефалопатии [1, 4]. Диуретикорезистентность и побочные эффекты традиционной схемы послужили толчком для поиска новых алгоритмов лечения пациентов с отеочно-асцитическим синдромом. В качестве альтернативы рекомендовал себя торасемид, клиническими преимуществами которого являются больший диуретический эффект, меньший риск развития электролитных нарушений [1, 8–10]. Важными особенностями препарата (в отличие от фуросемида) являются его блокирующее действие на рецепторы альдостерона и отсутствие феномена рикошета, который ассоциируется с задержкой натрия и воды. Это делает обоснованным применение торасемида при циррозе печени. Торасемид доказал

свою эффективность как у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [11–13], так и у пациентов с ЦП. В сравнении с фуросемидом он продемонстрировал уменьшение количества госпитализаций и снижение смертности больных с отеочно-асцитическим синдромом при ЦП [14]. В последние годы появился торасемид с замедленным высвобождением (ЗВ) — Бритомар. Торасемид ЗВ, обладая всеми свойствами торасемида, обеспечивает постепенное высвобождение препарата, что позволяет снизить колебания концентрации торасемида в плазме крови [15, 16]. Высокая и предсказуемая биодоступность, длительный период полувыведения определяют стабильность натрийуреза и диуретического эффекта торасемида ЗВ, минимизируют электролитные нарушения, улучшают качество жизни пациентов [17–19]. Применение торасемида ЗВ у пациентов с отеочно-асцитическим синдромом на фоне ЦП недостаточно изучено.

Целью исследования было оценить эффективность и безопасность при-

¹ Контактная информация:
nastasya.balashova@yandex.ru

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных циррозом печени (n = 42), включенных в исследование

Показатель	Торасемид 3В (n = 20)	Фуросемид (n = 22)	p
Возраст, лет	58 ± 10	57,3 ± 12,6	0,84
Мужчины	10 (50%)	12 (55%)	0,77
Длительность госпитализации, дни	18,4 ± 2,2	21,2 ± 3,8	0,28
Чайлд-Пью (класс В/С), человек	6/14 30/70%	6/16 28/72%	0,9
Средний балл по Чайлд-Пью	12,8 ± 2,6	13,2 ± 2,7	0,29
По этиологии: алкоголь/смешанные (алк. + вирусные гепатиты)	20/0	22/2	0,68
Прием мочегонных ранее	8 (40%)	10 (45%)	0,72
Вес, кг	77,0 ± 4,0	77,6 ± 11,0	0,83
Асцит*	20 (100%)	22 (100%)	1,0
Степень 2		6 (27%)	
Степень 3	20 (100%)	16 (73%)	0,12
Отеки нижних конечностей**	20 (100%)	20(100%)	1,0
Гепатомегалия	20 (100%)	22 (100%)	1,0
Энцефалопатия	20 (100%)	22 (100%)	1,0
Желтуха	20 (100%)	22 (100%)	1,0
САД, мм рт. ст.	110 ± 12,7	126 ± 6	0,052
ДАД, мм рт. ст.	70 ± 10	80 ± 8	0,055
Показатели общего анализа крови			
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	4,5 ± 1,2	4,0 ± 2,1	0,9
Гемоглобин, г/л	120 ± 15	110 ± 24	0,74
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	112 ± 24	170 ± 35	0,35
Биохимические показатели			
Билирубин, общий, моль/л	110 ± 46	100 ± 30	0,82
Калий, ммоль/л	3,9 ± 0,3	4,0 ± 0,5	0,48
Натрий, ммоль/л	135,0 ± 3,0	139 ± 3,7	0,1
АСТ, Ед/л	46 ± 15	54 ± 10	0,78
АЛТ, Ед/л	24 ± 8	26 ± 10	0,84
Щелочная фосфатаза, Ед/л	120 ± 15	124 ± 12	0,26
Креатинин, ммоль/л	106 ± 23,8	94,8 ± 29,7	0,21
Общий белок, г/л	46 ± 3,5	50 ± 5,2	0,75
Альбумин, г/л	26,9 ± 3,7	26,7 ± 8,4	0,86
Холинэстераза, Ед/л	3,9 ± 0,9	4,0 ± 1,1	0,8
Протромбиновый индекс, %	46 ± 18	52 ± 12	0,38
Экскреция натрия с мочой, ммоль/сут	117 ± 90	96 ± 35	0,21

Примечание. * степень 1 — незначительный асцит, верифицированный при УЗИ; степень 2 — умеренный асцит, верифицированный при физическом исследовании пациента (симметричное увеличение живота); степень 3 — напряженный асцит [EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. August 2010]. ** У двух пациентов в группе фуросемида — пастозность голеней.

менения торасемида 3В у пациентов с отечно-асцитическим синдромом на фоне декомпенсации цирроза печени.

Материалы и методы

В исследование включены 42 пациента (в том числе 20 женщин) с циррозом печени с отечно-асцитическим синдромом. Средний возраст составил 57,4 ± 11,5 лет. Критериями исключе-

ния были возраст до 18 лет, гепатorenальный синдром, гипонатриемия менее 125 ммоль/л, гипокалиемия менее 3,5 ммоль/л, гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л, нарастание печеночной энцефалопатии или печеночная кома, повышенная чувствительность к торасемиду 3В и любому из компонентов препарата, анурия, синоатриальная и АВ-блокада II—III степени, артериальная гипотензия (АД менее

90/60 мм рт. ст.), а также отсутствие согласия больного на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с острым алкогольным гепатитом тяжелого течения.

Все пациенты соблюдали бессолевую диету с ограничением соли до 3 г/сут, воздерживались от употребления алкоголя и получали стандартную терапию по поводу ЦП: переливание альбумина, свежесзамороженной плазмы,

Таблица 2

Влияние диуретической терапии на уровень АД, электролитов и креатинина

Параметр	Торасемид 3В (n = 20)		Фуросемид (n = 22)	
	До	После	До	После
САД, мм рт. ст.	110	103	126	115
ДАД, мм рт. ст.	70	66	80	67
Калий, ммоль/л	4,1	4,4	4,1	4,27
Натрий, ммоль/л	135	134	139,1	137,2
Креатинин, ммоль/л	106	107	94,8	90
Натрийурез*, моль/сут	117	210	95	147

Примечание. * $p < 0,05$.

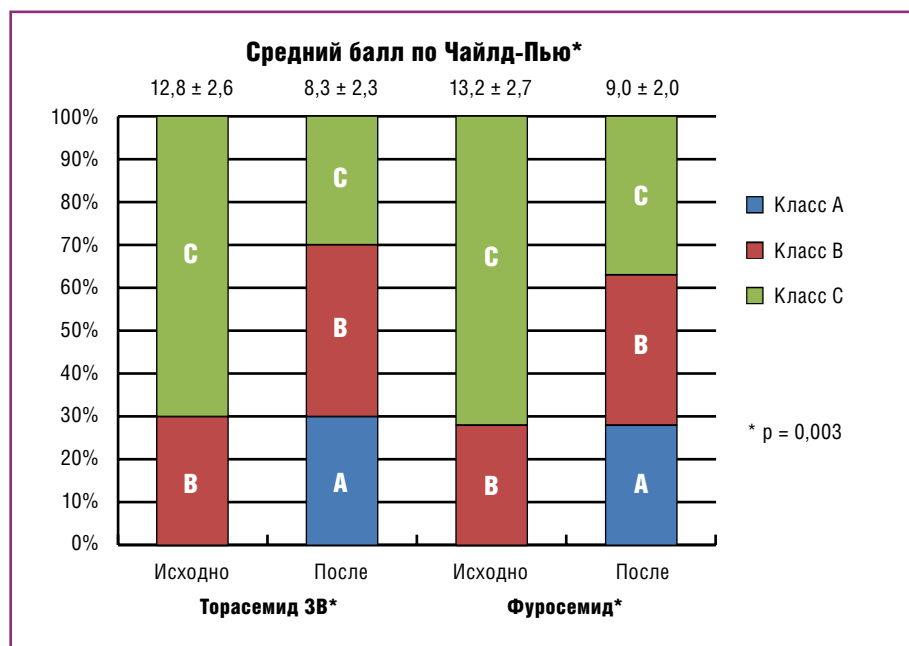


Рис. Средний балл и распределение по классам тяжести цирроза печени по шкале Чайлда-Пью до и после госпитализации

лактоза, ципрафлоксацин, анаприлин.

При рандомизации больные были распределены на две группы. Основная группа получала торасемид 3В (n = 20), контрольная — фуросемид (n = 22). Все пациенты получали спиронолактон. Препараты принимались внутрь, в таблетированной форме, в среднем в течение 3 недель. Исходные дозы диуретиков (торасемид 3В 10 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, спиронолактон 100 мг/сут) увеличивались в 2 раза каждые 3 дня, в случае потери массы тела менее чем на 300 г/сут. Ограничением при этом являлось снижение массы тела более 500 г/сут у пациентов без периферических отеков [1, 5, 6].

Всем пациентам проведена клиническая оценка (анамнез, осмотр, физическое обследование), лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, биохимические показатели сыворотки крови (общий

белок, альбумин, креатинин, электролиты, щелочная фосфатаза, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), холинэстераза, гаммаглутамилтранспептидаза), показатели свертывающей системы (протромбиновый индекс, МНО), общий анализ мочи, суточная экскреция натрия с мочой. Также были проведены инструментальные исследования, включающие электрокардиографию, рентгенографию грудной клетки, ультразвуковое исследование печени, эзофагогастроуденоскопию. Ультразвуковая эластометрия печени с использованием аппарата Fibroscan 502 Touch (Echosens, Франция) проведена у всех пациентов после уменьшения асцита. Алкогольный генез ЦП подтверждался наличием признаков хронической алкогольной интоксикации. У всех больных проводилось серологическое исследование маркеров вирусных гепатитов. Больным моложе

35 лет исследовали церулоплазмин. Для исключения гемохроматоза исследовались сывороточное железо и ферритин.

Эффективность и безопасность терапии оценивались по следующим показателям: динамика суточного диуреза, массы тела, окружности живота, уменьшения отеков, уровень артериального давления, частоты сердечных сокращений, которые определялись ежедневно. Уровень электролитов и креатинина крови определяли каждые 3 дня. Суточный натрийурез определяли до и после мочегонной терапии. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica 7.0. Для оценки статистической достоверности различий между группами применялись непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Корреляционный анализ был осуществлен с использованием статистики Спирмена. Все данные представлены в виде средних значений $\pm$ SD. Статистически значимым считали $p < 0,05$.

Результаты исследования

По основным клинко-демографическим показателям исследуемые группы были сопоставимы (табл. 1). У всех пациентов с ЦП имел алкогольный генез, у 4,1% выявлялись антитела к вирусу гепатита С. 71% пациентов имели цирроз печени класса С по Чайлд-Пью. Ни одного пациента с циррозом класса А выявлено не было. У 14,2% из них диагноз ЦП был установлен впервые. У всех пациентов течение ЦП осложнилось развитием асцита, у 86% асцит имел третью степень выраженности. 43% пациентов ранее принимали мочегонную терапию. Ни у одного пациента ни ранее, ни во время исследования не потребовалось проведение лапароцентеза. У всех пациентов определялись отеки нижних конечностей. Ни у одного пациента не было выявлено гидроторакса. У всех пациентов была желтуха, признаки печеночной энцефалопатии, снижение синтетической функции печени на фоне незначительной биохимической активности, в основном за счет АСТ. Однако в группе торасемида 3В наблюдалась тенденция к более низким цифрам артериального давления.

Плотность печени в группе торасемида 3В составила в среднем 56 ± 8 кПа, в группе фуросемида — 60 ± 10 кПа. К концу исследования средняя доза

торасемида 3В составляла 8 ± 2 , фуросемида $60,0 \pm 35$ мг/сут. При этом в группе фуросемида у 11 (50%) пациентов доза фуросемида увеличивалась, причем вдвое у 7 пациентов. В группе торасемида 3В увеличение дозы не потребовалось.

По сопутствующей терапии группы были сопоставимы.

На фоне диуретической терапии в обеих группах отмечалось уменьшение отека: в группе торасемида 3В у 2 человек (10%) сохранялась пастозность голеней и стоп; в группе фуросемида — у 6 (27%).

У всех пациентов наблюдался регресс асцита до 1-й степени. Более выраженный диуретический эффект отмечался в группе торасемида 3В. В группе торасемида 3В диурез в среднем увеличился на 865 ± 660 мл, а в группе фуросемида — 400 ± 300 мл ($p = 0,018$). При этом достоверной разницы в динамике массы тела между группами выявлено не было: в группе торасемида 3В масса тела уменьшилась на 8 ± 4 кг, в группе фуросемида на $5,8 \pm 3,8$ кг ($p = 0,06$).

В группе торасемида 3В отмечалось достоверное усиление суточной экскреции натрия с мочой $93 \pm 63,0$ ммоль/сут, по сравнению с группой фуросемида 51 ± 20 ммоль/сут ($p = 0,012$). Статистически значимых различий по уровню калия и натрия плазмы крови в двух группах получено не было.

В ходе лечения функция почек была стабильной, уровень креатинина не нарастал. Ни у одного пациента развитие гепаторенального синдрома зафиксировано не было.

Влияние мочегонной терапии на уровень АД, электролитов и креатинина представлено в табл. 2.

У всех больных к окончанию исследования отмечено достоверное снижение среднего балла по шкале Чайлд-Пью ($p = 0,003$) и уменьшение степени тяжести цирроза печени ($p = 0,003$). При этом статистически достоверной разницы между группами выявлено не было (рис.).

Таким образом, при сравнении торасемида 3В с фуросемидом в исследуемой группе был достоверно получен больший диуретический и салуритический эффект. При этом статистически значимой разницы в снижении веса и регресса отека не было.

Обсуждение результатов

Для лечения отечно-асцитического синдрома у больных декомпенсацией

цирроза печени наиболее изучен торасемид с немедленным высвобождением. В ряде исследований было продемонстрировано, что фармакокинетика торасемида 3В, в частности биодоступность, сопоставима с торасемидом немедленного высвобождения [20]. При циррозе печени отмечено увеличение биодоступности (в 2,5 раза) и длительности периода полувыведения торасемида (до 4,8 ч) [21].

Тем не менее, увеличение кумуляции при длительном использовании препарата не ожидается, так как у таких больных за сутки с мочой выводилось около 80% дозы препарата (в неизменном виде и в виде метаболитов), т. е. коррекции дозы при циррозе печени не требуется [22].

При лечении отечно-асцитического синдрома у больных циррозом печени возможно использовать торасемид как в качестве монотерапии, так и в сочетании со спиронолактоном [23]. Терапия торасемидом показана как при декомпенсации асцита, так и в целях профилактики его возникновения. Торасемид не вызывает гипокалиемии даже при длительном приеме [24].

Для оценки эффективности мочегонной терапии у пациентов с ЦП и асцитом был проведен ряд сравнительных исследований торасемида и фуросемида. В рандомизированном исследовании у 28 пациентов с асцитом, получавших спиронолактон (200 мг/сут), были сопоставлены результаты 6-недельной терапии торасемидом (20 мг/сут) и фуросемидом (50 мг/сут). Оба препарата оказывали сопоставимое влияние на массу тела, диурез и экскрецию мочевой кислоты, натрия и хлоридов, однако в группе торасемида экскреция калия, кальция, неорганических фосфатов и магния была ниже [25].

В двойном слепом перекрестном исследовании были сопоставлены результаты приема фуросемида (80 мг) и торасемида (20 мг) внутрь у 14 больных. Торасемид превосходил фуросемид по диуретической и натрийуретической активности. У 5 пациентов наблюдался слабый ответ на прием фуросемида, при этом торасемид вызвал значительное увеличение натрийуреза и диуреза [26].

Положительное влияние торасемида на диурез и салурез было показано в исследовании с участием 124 больных с циррозом: 61 человек получали торасемид и 63 человека фуросемид. Дозы подбирались индивидуально с учетом градации асцита и ответа на мочегон-

ную терапию. В группе торасемида достоверно увеличивалась суточная экскреция натрия с мочой по сравнению с фуросемидом ($p < 0,05$) [10].

Увеличение натрийуреза ($p = 0,012$) и диуреза ($p = 0,018$) наблюдалось и в нашем исследовании при использовании торасемида 3В.

В группе из 46 больных ЦП, осложнившимся асцитом (рандомизированное исследование), проводили лечение торасемидом 20 мг/сут или фуросемидом 40 мг/сут в сочетании со спиронолактоном 200 мг/сут. Торасемид 3В вызывал более выраженное увеличение диуреза, чем фуросемид, хотя в целом результаты лечения в двух группах оказались сопоставимыми. Увеличение доз диуретиков потребовалось у 2 больных группы торасемида 3В и у 9 пациентов группы фуросемида ($p < 0,05$) [15].

В нашем исследовании при сравнении торасемида 3В с фуросемидом статистической разницы в динамике массы тела также выявлено не было ($p = 0,06$). Отсутствие достоверных отличий между показателями средней массы тела опытной группы и группы сравнения, возможно, связано с целевым дозированным снижением массы в обеих группах по рекомендованным схемам. Стоит отметить, что увеличение доз диуретика потребовалось только в группе фуросемида.

Торасемид в дозе 20 мг/сут не оказывал влияния на показатели артериального давления, электролитов плазмы и уровень креатинина по сравнению с фуросемидом в дозе 50 мг/сут [22, 27]. Длительность мочегонной терапии составляла 7 дней. В нашем исследовании пациенты принимали торасемид 3В в среднем в течение трех недель. В исследуемой группе до включения в исследование наблюдалась тенденция к более низким показателям АД. Однако какого-либо влияния на уровень кровяного давления Бритомар не оказывал. Также не наблюдалось изменений со стороны калия, натрия и креатинина крови.

В одном из исследований было показано, что на фоне терапии торасемидом достоверно реже развивается диуретикорезистентный асцит по сравнению с фуросемидом — 16,4% и 38,1% ($p < 0,05$). Длительность терапии составляла 15 дней [9]. При этом были включены только пациенты с 3-й степенью асцита. Более чем у половины пациентов имело место повторное развитие асцита, не поддающегося коррекции мочегонной терапией на амбу-

латорном этапе. Снижение синтетической функции печени (гипоальбуминемия) корригировалось переливанием только свежемороженой плазмы. В нашем исследовании потери чувствительности к мочегонным препаратам не было выявлено ни в одной из групп. Возможно, это обусловлено сопутствующей терапией. Так, основным методом коррекции гипопроteinемии являлось переливание альбумина, а не свежемороженой плазмы. Кроме того, тяжесть асцита была менее выражена. В исследовании были пациенты со 2-й степенью асцита, менее половины пациентов (42%) ранее не получали мочегонную терапию и у части больных (14,2%) ЦП дебютировал отечно-асцитическим синдромом.

При планировании исследования мы предполагали, что применение торасемида 3В сократит длительность пребывания в стационаре, за счет более быстрого регресса отечно-асцитического синдрома. Достоверной разницы в длительности госпитализации получено не было ($p = 0,28$). Соотношение дозы торасемида и фуросемида составляет 10–20 мг в сутки и 40 мг в сутки [21]. В большинстве исследований начальная доза торасемида немедленного высвобождения составляла 20 мг в сутки [9, 23–27]. В нашем исследовании примерно половина пациентов ранее не принимала мочегонной терапии, имела относительно сохраненный натрийурез и тенденцию к более низкому АД. В связи с чем начальная доза торасемида 3В составляла 10 мг в сутки. На фоне чего наблюдалась положительная динамика в виде увеличения диуреза и натрийуреза, без развития гипотонии, электролитных нарушений, со стабильным уровнем креатинина. С учетом высокого профиля безопасности торасемида 3В, вероятно, при увеличении дозы будет наблюдаться более быстрый клинический эффект.

Таким образом, торасемид 3В (Бритомар) может служить альтернативой фуросемиду в лечении отечно-асцитического синдрома у больных декомпенсированным ЦП. Результаты исследования торасемида с замедленным высвобождением соответствуют результатам большинства исследований, в которых подтверждена эффективность торасемида при циррозе печени. Однако недостатком большинства исследований, в том числе и нашего, является малочисленность исследуе-

мых групп и относительно короткий период наблюдения. ■

Литература

1. Moore K. P., Aithal G. P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis // Gut. 2006; Oct; 55 (Suppl 6): 1–12.
2. Méndez-Sánchez N., Villa A. R., Zamora-Valdés D., Morales-Espinosa D., Uribe M. Worldwide mortality from cirrhosis // Ann Hepatol. 2007; 6 (3): 194–195.
3. Bosetti C., Levi F. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002, 2007 // J Hepatol. 2007; 46 (5): 827–839.
4. Грэхам-Смит Д. Г., Аронсон Дж. К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Изд. Медицина, 2000. 744 с.
5. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. August 2010. <http://www.easl.eu>.
6. International Ascites Club, ICA, 1996.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: Издательский дом Гэотар-Мед, 2002. 864 с.
8. Runyon B. A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis // Hepatology. 2004; 39: 1–15.
9. Шановалов М. С., Кравчук Ю. А., Маликов К. Н., Егоров Д. В. Диуретики в современной терапии отечно-асцитического синдрома у больных циррозом печени. Материалы итоговой конференции военно-научного общества слушателей и ординаторов I факультета. СПб: ВМедА, 2008. С. 217.
10. Knauf H., Mutschler E. Liver cirrhosis with ascites: pathogenesis of resistance to diuretics and long-term efficacy and safety of torasemide // Cardiology. 1994; 84 (Suppl 2): 87–98.
11. Felker G. M. Diuretic Management in Heart Failure // Congest Heart Fail. 2010; 16 (4) (suppl 1): 68–72.
12. Мареев В. Ю., Выгодин В. А., Беленков Ю. Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН) // Сердечная недостаточность. 2011; 1: 3–10.
13. DiNicolantonio J. J. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? // Future Cardiol. 2012; 8: 707–728.
14. Abecasis R., Guevara M., Miguez C., Cobas S., Terq R. Long-term efficacy of torsemide compared with frusemide in cirrhotic patients with ascites // Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2000; 36 (3): 309–313.
15. Бритомар. Монография. Феррер Интернасьональ, 2011, 26 с.
16. Gropper S., Albet C., Guglietta A. Gich I, Barbanof M. J. Single-dose, randomized, cross-over, bioavailability pilot clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide [abstract] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2006; Vol. 99 (Suppl. 1), 48.
17. Barbanof M. J., Ballester M. R., Antonijano R. M., Puentes M., Gropper S., Santos B., Albet C., Guglietta A. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // Clin Exp Pharmacol Physiol. 2009; Vol. 36, 5–6, 469–477.
18. Чукаева И. И., Орлова Н. В., Соловьева М. В. Диуретики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: качество жизни и эффективность терапии — есть ли место компромиссу? // Справочник поликлинического врача. 2014; 2: 29–32.
19. Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) // Сердечная недостаточность. 2012; 4: 222–227.
20. Barbanof M. J., Lyseng-Williamson K. A. Torasemide prolonged release // Drugs. 2009; 69: 1363–1372.
21. Brunner G., von Bergmann K., Hacker W., von Mollendorff E. Comparison of diuretic effects and pharmacokinetics of torasemide and furosemide after a single oral dose in patients with hydrocally decompensated cirrhosis of the liver. Arzt-Forsch // Clin Res. 1998; 38: 176–179.
22. Мусеев С. В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида // Кардиология. 2006; 4: 71–74.
23. Knauf H., Mutschler E. Liver cirrhosis with ascites: pathogenesis of resistance to diuretics and long-term efficacy and safety of torasemide // Cardiology. 1994; 84 Suppl 2: 87–98.
24. Мехмеев С. Н., Кравчук Ю. А., Субботина И. В. Патогенетические подходы к диуретической терапии асцита у больных циррозом печени // Лечащий Врач. 2008; 6: 15–21.
25. Fiaccadori F., Pedretti G., Pasetti G., Pizzaferrri P., Elia G. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study // Clin Invest. 1993; 71: 7: 579–584.
26. Gerbes A., Bertheau-Reitha U., Falkner C., Junst D., Paumgartner G. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial // J Hepatol. 1993; 17: 3: 353–358.
27. Marelli A., Bodini P., Reggiani A., Quinzani M., Dizjoli P., Tonghini L. Comparison between torasemide and furosemide in the treatment of ascites in cirrhotic patients // Minerva Med. 1997; 88 (3): 109–115.

Купирование симптомов неврастении в общей медицинской практике

Р. А. Кардашян*, доктор медицинских наук, профессор

О. Р. Добрушина**, кандидат медицинских наук

В. Э. Медведев*,¹, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВПО РУДН, Москва

** Международный институт психосоматического здоровья, Москва

Резюме. В ходе проведенного пилотного сравнительного исследования получены достоверные данные о том, что включение поливитаминного комплекса в комплексную терапию неврастении способствует уменьшению тяжести психопатологических симптомов.

Ключевые слова: неврастения, астенические состояния, комплексная терапия.

Abstract. In the course of pilot comparative trial, the authentic data were obtained that inclusion of polyvitaminic complex into complex therapy of neurasthenia contributes to reduction of severity of psychopathological symptoms.

Keywords: neurasthenia, asthenic states, complex therapy.

Проблема астенических состояний как в клиническом, так и в терапевтическом аспекте является одной из самых трудных в работе любого врача.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра состояния, основным проявлением которых является астения, рассматриваются в рубриках «Неврастения F48.0», «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство F06.6», «Синдром усталости после вирусной инфекции G93.3». Другие астенические расстройства, выделенные в классификации, включают: неспецифическую астению (R53), синдром выгорания (Z73.0), поствирусный астенический синдром (G93.3) и психастению (F48.8).

Частота встречаемости данной патологии достаточно высока и колеблется в общемедицинской практике от 15% до 57% [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность только одного вида астенических расстройств — неврастении — среди пациентов общей медицинской практики в среднем составила от 1,3% до 5,2%. Не менее значимыми оказались последствия неврастении, связанные с социальной дезадаптацией, которая в исследовании Всемирной организации здравоохранения достигала 7–8 дней в течение месяца.

Клинически астенические симптомы, представляя собой наименее специфичные из всех психических нарушений, рассматриваются некоторыми авторами как «базовые» при других расстройствах, иногда предшествуя или определяя и почти всегда завершая течение любого заболевания [3].

Неврастения проявляется повышенной утомляемостью, а также раздражительной слабостью (повышенная возбудимость может смениться слезливостью или раскаянием), неустойчивым настроением, гиперестезией (непереносимость яркого света, громких звуков, резких запахов). Нередко наблюдаются головные боли, расстройства сна в виде постоянной

сонливости или упорной бессонницы, вегетативные нарушения. У больных отмечается изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления. Определяющими для астении являются постоянные жалобы на истощение после минимальных усилий в сочетании не менее чем с двумя из перечисленных жалоб: мышечные боли, головокружение, головная боль напряжения, нарушения сна, неспособность расслабиться, раздражительность, диспепсия.

Современные научные представления предполагают полиэтиологическую природу астенических расстройств с вовлечением разнообразных нейрхимических систем, воздействие на которые может приводить к уменьшению выраженности психопатологической симптоматики.

Большое многообразие патогенетических механизмов развития неврастенических состояний способствует формированию разных подходов к лечению и использованию лекарственных препаратов разных классов (психостимуляторов, ноотропов, антидепрессантов, транквилизаторов и т. д.), которые не всегда эффективно воздействуют на разные регистры астенической симптоматики. Многие препараты (бензодиазепиновые транквилизаторы, антидепрессанты с седативным эффектом, антиконвульсанты и нейролептики, барбитуратсодержащие препараты, Валокардин, Корвалол), напротив, могут вызывать ощущение усталости в начале лечения, при длительном применении, в случае их накопления или при передозировке [4].

Сегодня в общей медицинской практике наиболее часто назначаемыми лекарственными средствами для терапии астений являются ноотропные препараты, которые осуществляют целенаправленное фармакологическое воздействие на когнитивные функции и проявления психического и неврологического дефицита за счет активирующего специфического влияния на высшие интегративные функции мозга [1]. Однако, как показывает опыт практических врачей, их амбулаторное применение далеко не всегда является эффективным и оправданным [2].

Кроме того, в литературе приводятся данные о том, что витаминные добавки могут улучшать настроение и когнитив-

¹ Контактная информация: melkorcard@mail.ru

Таблица 1

Социодемографические характеристики пациентов двух групп

Параметр	Характеристика	Группа			
		Основная		Сравнения	
		Абс.	%	Абс.	%
Пол	Мужчины	11	36,7	10	35,3
	Женщины	19	63,3	20	66,7
Возраст	Менее 30 лет	11	36,7	12	40
	От 30 до 39 лет	19	63,3	18	60
Образование	Среднее	2	6,7	3	10
	Среднее специальное	1	3,3	0	0
	Неполное высшее	2	6,7	2	6,7
	Высшее	25	83,3	25	83,3
Семейный статус	В браке	14	46,7	15	50
	В разводе	7	23,3	5	16,7
	Одинок(а)	4	13,3	8	26,7
	Вдов(а)	5	16,7	2	6,7
Профессиональный статус	Работает	17	56,7	15	50
	Временно не работают, социально активны	13	43,3	15	50

ные функции даже при отсутствии дефицита витаминов [5]. Ряд исследователей, выявивших при психопатологических расстройствах дефицит антиоксидантов, L-карнитина, витаминов группы В, магния, считают, что добавление препаратов, содержащих эти нутриенты, может уменьшить симптомы депрессии, астении, тревоги, когнитивных расстройств [5–7].

В то же время информации об эффективности и безопасности применения комбинированного (ноотропы, нейротрофы и поливитаминные комплексы) лечения неврастении недостаточно.

Целью пилотного сравнительного исследования являлось изучение терапевтической эффективности и переносимости комплексной терапии неврастении с применением ноотропного препарата широкого спектра действия и мультивитаминного комплекса в качестве адъювантного (дополнительного) средства.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет, соответствующие критериям неврастении по МКБ-10, обратившиеся за специализированной помощью в поликлиническое отделение городской клинической больницы им. М. Е. Жадкевича и в Международный институт психосоматического здоровья, не получавшие психотропную терапию на протяжении предшествующих 6 месяцев и давшие информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались больные с психическими расстройствами, не соответствующими критериям включения, беременные и кормящие женщины, а также пациенты с тяжелыми и/или декомпенсированными на момент обращения соматоневрологическими заболеваниями.

Для исключения тревожного или депрессивного генеза психопатологической симптоматики на скрининговом визите дополнительно использовался Госпитальный опросник тревоги и депрессии (HADS).

С целью снижения вероятности наличия и/или влияния на психическое состояние латентной, манифестирующей или декомпенсированной сопутствующей соматической, невро-

логической и эндокринологической патологии предельный возраст участия в исследовании был ограничен 40 годами.

Основным методом диагностики являлся клинико-психопатологический с привлечением данных психометрического исследования (визуальная аналоговая шкала (ВАШ), Шкала общего клинического впечатления (CGI)) для оценки динамики состояния на фоне проводимой терапии. Заключение о соматическом состоянии пациентов проводилось на основании данных медицинской документации, рутинных лабораторных и инструментальных методов обследования с использованием, при наличии показаний, высокотехнологичных диагностических исследований (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, доплерография, скintiография и т. д.).

Из включенных в исследование пациентов были сформированы две группы по 30 человек каждая. Терапия неврастении осуществлялась нейротрофным препаратом с широким спектром установленной в исследованиях психотропной активности — D,L-рацематом гопантеновой кислоты (600 мг/сут) [1, 8–13]. При этом в основной группе в качестве адъювантного средства назначался поливитаминный комплекс Берокка® Плюс (1 растворимая таблетка/сут), состоящий из витаминов и микроэлементов, также зарекомендовавших себя в ряде исследований в качестве веществ, обладающих определенным антиастеническим, прокогнитивным, анксиолитическим и тимолептическим эффектами [7, 14, 15–29]. В группе сравнения пациенты получали монотерапию D,L-рацематом гопантеновой кислоты (600 мг/сут). Длительность терапии составляла 1 месяц (30 дней).

Эффективность терапии оценивалась на плановых визитах: Н (неделя) 0, Н1, Н2, Н3, Н4 (день 30) по шкале ВАШ, CGI.

Для определения динамики когнитивных нарушений использовалась батарея тестов: беглости речевых ответов, Струпа, ассоциативные ряды.

Безопасность и переносимость терапии оценивались на основании спонтанных жалоб больного и данных клинических и параклинических соматических исследований, включавших регистрацию частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления в положении лежа и стоя, ортостатическую пробу, клинический и биохимический анализы крови, стандартную 12-канальную электрокардиографию в покое.

Дополнительно оценивалась приверженность терапии по показателю соблюдения режима и дозировки препаратов.

Полученный материал обрабатывался с помощью программы Statistica (StatSoft Inc., США). Достоверность различий рассчитывалась при помощи теста Колмогорова–Смирнова.

Результаты исследования

В исследование были включены 60 пациентов (по 30 в основную и контрольную группы).

Средний возраст больных в основной группе составил $41,2 \pm 2,3$ года, в контрольной — $42,5 \pm 2,1$ года. Средняя длительность неврастенического состояния — $2,3 \pm 0,5$ и $2,8 \pm 0,4$ месяца соответственно.

Сопоставимые социодемографические (пол, средний возраст) и клинико-динамические (длительность заболевания, число госпитализаций) характеристики пациентов обеих групп (табл. 1) позволяют рассчитывать на валидность полученных результатов.

Клиническая картина развившейся на фоне перенесенного психоэмоционального стресса (затянувшийся конфликт в семье, авральный режим работы и т. д.) неврастении характеризовалась повышенной психомоторной утомляемостью,

Таблица 2

Динамика выраженности симптомов неврастения (средний балл ВАШ) у пациентов основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп

Визит	Н0		Н1		Н2		Н3		Н4		Динамика (%)	
Группа	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Моторная заторможенность	9,8	9,5	7,7	7,6	6,2	6,5	4,9	5,1	3,8	4,2	-61,2	-55,8
Утомляемость	9,6	9,7	7,4	8,8	5,9	8,2	3,1	7,2	1,6	5,9	-83,3	-39,2*
Слабость	9,8	9,6	7,4	8,2	5,2	6,9	2,9	4,6	1,4	3,9	-85,7	-59,4*
Психическая заторможенность	7,7	7,9	6,5	7,2	4,8	6,3	3,3	4,9	2,2	2,8	-71,4	-64,6
Снижение концентрации внимания	9,4	9,4	7,2	6,9	6,2	5,2	5,1	4,2	3,5	3,2	-62,8	-66
Неприятные ощущения в теле	7,8	8,1	5,2	6,6	3,7	5,3	2,4	4,3	1,1	2,8	-85,9	-65,4*
Раздражительность	8,7	8,4	7,1	6,3	5,6	5,2	3,3	2,8	2,3	1,9	-73,6	-77,3
Тревожность	5,9	6,1	5,2	5,5	4,5	4,9	3,6	4,2	1,6	3,2	-72,9	-47,5*
Нарушения сна	6,7	7,1	5,9	6,9	4,8	6,4	3,8	5,8	2,7	5,5	-59,7	-22,5*
Работоспособность	1,9	1,7	3,4	4,5	6,8	5,5	7,2	6,7	7,9	7,1		

Примечание. * достоверность $p < 0,001$.

слабостью в теле после минимальных физических усилий или умственной работы, снижением концентрации внимания, скорости ассоциативных процессов, неприятными (боль, напряженность) ощущениями в мышцах в сочетании со снижением профессиональной продуктивности. Также пациентов беспокоили ощущения головокружения, диспепсия, раздражительность, снижение чувства удовольствия, эпизодическая тревога по поводу привычных бытовых событий или взаимоотношений. Нарушения сна носили неустойчивый (гипо-, гиперсомния), периодический и кратковременный характер.

Редукция неврастенической симптоматики по шкале ВАШ в обеих группах достигала статистически значимых значений к концу второй недели терапии ($p < 0,001$) и в дальнейшем становилась более выраженной с непрерывным улучшением показателей вплоть до Д30. Однако начиная с уже первой недели лечения положительная динамика состояния больных, принимающих, наряду с D,L-рацематом гопантевой кислоты, поливитаминный комплекс, статистически значимо ($p < 0,001$) превосходила таковую в группе сравнения (табл. 2, рис. 1).

Как видно из данных табл. 2, на фоне приема комбинированной терапии в основной группе наибольшая редукция симптоматики, превосходящая таковую в контрольной группе, зафиксирована по показателям «утомляемость», «слабость», «неприятные ощущения в теле», «тревожность» и «нарушения сна».

Аналогичная динамика отмечена при анализе изменений величины среднего балла по шкале CGI-S. В основной группе статистически значимое уменьшение выраженности неврастенической симптоматики регистрировалась врачом на первой неделе, в то время как в контрольной группе — на второй неделе терапии. К окончанию исследования показатель уменьшения тяжести состояния больного в основной группе достоверно превосходит таковой в контрольной (63,7% vs 56,6% соответственно, $p < 0,05$).

Особо следует подчеркнуть положительное влияние адъювантной терапии поливитаминным комплексом на показатели нарушенных при неврастении когнитивных функций у пациентов. Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о достоверно более выраженном положительном эффекте терапии с применением Берокк®а Плюс (рис. 2, 3).

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей. Связанных с препаратами нежелательных лекарственных реакций (НЛР), послуживших причиной преждевременного прекращения терапии, не отмечалось. Все НЛР носили транзиторный и/или дозозависимый характер. Отмена

Таблица 3

Переносимость терапии в основной группе и группе сравнения

	Основная группа	Группа сравнения	p
Число пациентов с НЛР	22,9%	37,1%	$p < 0,001$
Головная боль	2,9%	8,6%	$p < 0,001$
Ранняя инсомния	8,6%	14,3%	$p < 0,05$
Головокружение	2,9%	0	Н.д.
Усиление тревоги	2,9%	5,7%	Н.д.
Тахикардия	0	2,9%	Н.д.
Диспепсия	0	2,9%	Н.д.
Увеличение АД	0	11,4%	$p < 0,001$

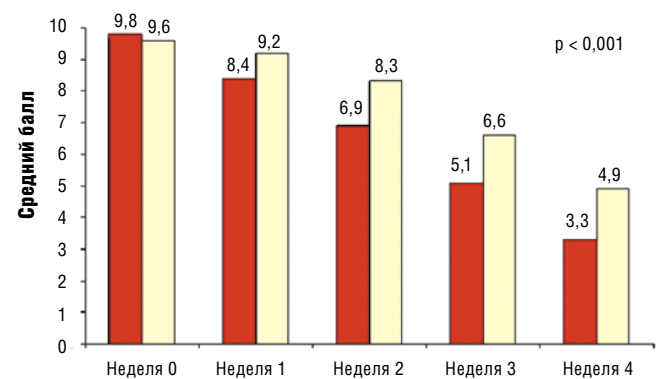


Рис. 1. Динамика среднего суммарного балла ВАШ в течение 4 недель терапии в основной (n = 30) и контрольной (n = 30) группах

терапии не сопровождалась развитием признаков синдрома отмены (физический дискомфорт, головные и мышечные боли, раздражительность, нарушения сна, усиление тревоги). В то же время спектр НЛР в группах отличался (табл. 3).

Исходя из данных, представленных в табл. 3, можно отметить, что дополнительный прием поливитаминного комплекса снижал вероятность возникновения таких НЛР D,L-рацемата гопантевой кислоты, как головная боль, трудности засыпания и увеличение артериального давления.

Заключение

В ходе проведенного пилотного сравнительного исследования получены достоверные данные о том, что включение поливитаминного комплекса Берокк® Плюс (1 растворимая таблетка в сут) в 30-дневную комплексную с D,L-рацематом

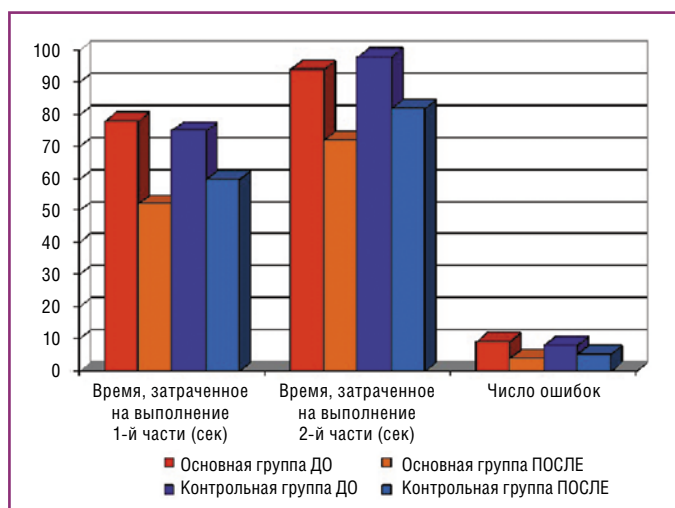


Рис. 3. Динамика состояния пациентов в двух группах по тесту Струпа

гопантеиновой кислоты терапию неврастении статистически достоверно способствует уменьшению тяжести психопатологических симптомов.

Эффект препарата реализуется в том числе за счет улучшения когнитивных функций больных, уменьшения утомляемости, неприятных (боль, напряжение) ощущений в теле, тревожности, нарушений сна и нивелирования НЛР нейротрофного средства.

Повышение эффективности и переносимости антиневрастенической терапии в перспективе позволит достичь более значимого улучшения качества жизни больных.

Таким образом, препарат Берокка® Плюс может быть рекомендован в качестве адъювантного средства при терапии неврастении современными нейротрофами. ■

Литература

1. Канаева Л. С., Вазагаева Т. И., Ястребова В. В. Перспективы применения препарата Пантогам актив® у больных с астеническими расстройствами // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. 2009. № 6.
2. Путилина М. В. Особенности терапии астенических расстройств // Неврология и ревматология. 2010. № 1.
3. Пизова Н. В. Клиника, диагностика и лечение синдрома хронической усталости // Медицинский совет. 2015. № 2. С. 48–52.
4. Вельтищев Д. Ю. Прошлое и настоящее диагноза неврастении // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. 2013. № 1.
5. Durga J., van Bostel M. P. J., Schouten E. G., Kok F. J., Jolles J., Katan M. B., Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial // Lancet. 2007. № 369. P. 208–216.
6. Carroll D., Ring Ch., Suter M., Willemsen G. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: a double-blind placebo-controlled trial // Psychopharmacology. 2000. № 150. P. 220–225.
7. Scholey A., Bauer I., Neale Ch., Savage K., Camfield D., White D., Maggini S., Pipingas A., Stough C., Hughes M. Acute Effects of Different Multivitamin Mineral Preparations with and without Guarana on Mood, Cognitive Performance and

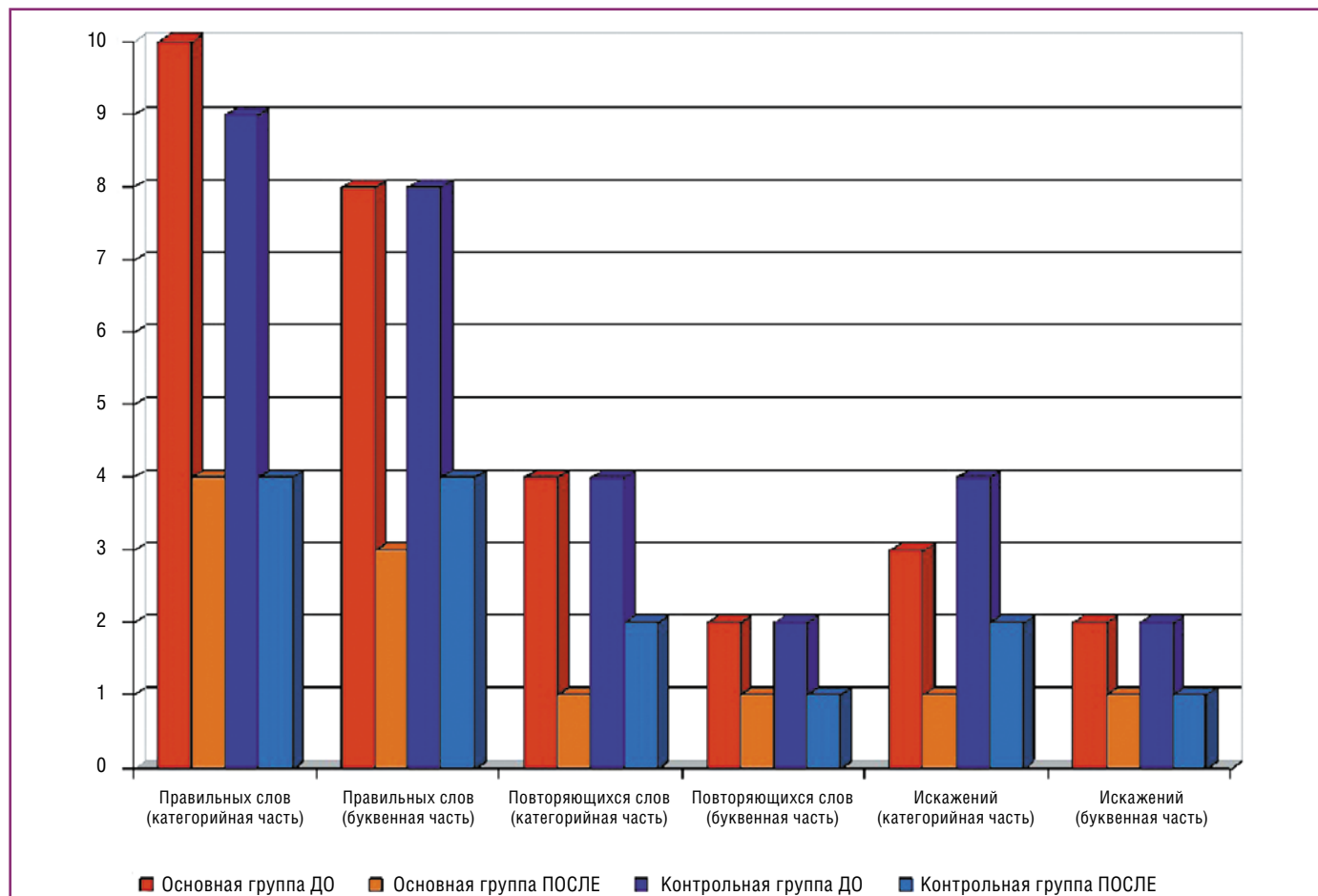


Рис. 2. Динамика состояния пациентов по тесту беглости речевых ответов

- Functional Brain Activation // *Nutrients*. 2013. № 5. P. 3589–3604.
8. Ковалев Г. И., Старикова Н. А. Пантогам актив: механизм фармакологического действия // *РМЖ*. 2010. № 21. С. 2–4.
 9. Концевой В. А., Ротштейн В. Г., Богдан М. Н. с соавт. Пантогам в повседневной психиатрической практике // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2007. № 12.
 10. Медведев В. Э. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013. № 4. С. 53–59.
 11. Медведев В. Э. Психические расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности профилактической и купирующей терапии ноотропными препаратами // *CardioSomat*. 2012. № 1. С. 22–28.
 12. Медведев В. Э., Заев К. В., Елифанов А. В. с соавт. Возможности ноотропной терапии пограничных психических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в условиях кардиологического стационара // *Архив внутренней медицины*. 2013. № 1. С. 40–48.
 13. Медведев В. Э. Ноотропные препараты и нейротропные в лечении психических расстройств (учебное пособие). М., 2015. 152 с.
 14. Медведев В. Э. Предпосылки использования витаминных комплексов в адъювантной терапии психических расстройств // *Лечащий Врач*. 2015. № 9.
 15. Institute of Medicine (IOM). Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1998.
 16. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids; National Academy Press: Washington, DC, USA, 2000.
 17. Harris E., Kirk J., Rowsell R., Vitetta L., Sali A., Scholey A. B., Pipingas A. The effect of multivitamin supplementation on mood and stress in healthy older men // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2011. № 26. P. 560–567.
 18. Haskell C. F., Robertson B., Jones E., Forster J., Jones R., Wilde A., Maggini S., Kennedy D. O. Effects of a multi-Vitamin/mineral supplement on cognitive function and fatigue during extended multi-Tasking // *Hum. Psychopharmacol. Clin.* 2010. № 25. P. 448–461.
 19. Kennedy D. O., Haskell C. F. Vitamins and cognition: What is the evidence? // *Drugs*. 2011. № 71. P. 1957–1971.
 20. Kennedy D. O., Veasey R., Watson A., Dodd F., Jones E., Maggini S., Haskell C. F. Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males // *Psychopharmacology*. 2010. 211. P. 55–68.
 21. Kennedy D. O., Veasey R. C., Watson A. W., Dodd F. L., Jones E. K., Tiplady B., Haskell C. F. Vitamins and psychological functioning: A mobile phone assessment of the effects of a B vitamin complex, vitamin C and minerals on cognitive performance and subjective mood and energy // *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2011. № 26. P. 538–547.
 22. Mattson M. P., Shea T. B. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders // *Trends Neurosci.* 2003. № 26. P. 137–146.
 23. McGarrel C., Pentieva K., Strain J. J., McNulty H. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle // *Proc Nutr Soc.* 2015 Feb. 74 (1). P. 46–55.
 24. Nelson M. V., Baillie G. A survey of pharmacists recommendations for food supplements in the U.S.A. and U.K. // *J Clin Pharm Ther.* 1990. № 15. P. 131–139.
 25. Popovic I. C. Associations neurotropes de vitamines et de sels minéraux dans la thérapeutique anti-stress // *Schweizer Zeitschr Ganzheits Med.* 1993. № 3. P. 140–143.
 26. Ranelli P. L., Dickerson R. N., White K. G. Use of vitamin and mineral supplements by pharmacy students // *Am J Hosp Pharm.* 1993. № 50. P. 674–678.
 27. Rosenberg I. H., Miller J. W. Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people // *Am. J. Clin. Nutr.* 1992. № 55. S. 1237–1243.
 28. Selishchev G. S., Petchot-Bacque J.-P., Volkov A. K., Bolotina S. I., Vein A. M., Suter M., Sudakov K. V., Alleaume B., Shmyriov V. I. An open non-comparative study on the efficacy of an oral multivitamin combination containing calcium and magnesium on persons permanently exposed to occupational stress-predisposing factors // *J Clin Res.* 1998. № 1. P. 303–315.
 29. Sobal J., Daly M. P. Vitamin/mineral supplement use among general practice patients in the United Kingdom // *Fam Pract.* 1990. № 7. P. 181–183.

Берокка Плюс



Для тех, кто собран, продуктивен, успешен!

- Улучшает память, внимание и скорость обработки информации^{1,2}
- Помогает реагировать, думать и действовать быстрее^{1,3}
- Повышает устойчивость к стрессам^{3,4}





Показания к применению препарата БЕРОККА® ПЛЮС

— дефицит или состояние, сопровождающееся повышенной потребностью в витаминах группы В, витамине С и цинке.

— при повышенных физических нагрузках

— в период длительного нервного перенапряжения и стрессов

— при недостаточности и несбалансированности питания (диеты)

— у пожилых людей

— при хроническом алкоголизме

— при хронической недостаточности (у курящих)

— при применении пероральных контрацептивов у женщин

Важно: Берокка® Плюс не является лекарством и не заменяет его. Берокка® Плюс не предназначен для применения у беременных или кормящих женщин. Берокка® Плюс с осторожностью применять при применении его в период лактации. Особые указания. Можно применять пациентам с сахарным диабетом. Берокка® Плюс не влияет на способность к ежедневному вождению и управлению движущимися механизмами. **Передозировка.** Симптомы передозировки могут включать желудочно-кишечные расстройства, такие как диарея и ощущение дискомфорта в области желудка.

Фармакологическое действие. Комбинированный препарат. Фармакологическое действие обусловлено содержанием в его составе комплекса витаминов и микроэлементов.

1. Andrew Scholey et al. Выраженный эффект различных витаминно-минеральных комплексов с гуараной и без нее на настроение, когнитивные функции и функциональную активацию головного мозга. *Nutrients* 2013

2. Dr Jane Dunlop et al. Эффективность приема фолиевой кислоты в течение 3 лет на когнитивные функции взрослых в двойном-слепом рандомизированном контролируемом исследовании. *The Lancet*, Jan 2007

3. Селешчев Г.С. Что могут витаминные АСТ. *Пресс* 2012

4. Campbell D. Ring C. Seliger M. Williams G. Эффект пероральных мультивитаминных в комбинации с кальцием, магнием и цинком на психофизиологические показатели здоровых добровольцев: двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование. *Psychopharmacol* 2000

* Действие препарата Берокка® Плюс обусловлено содержанием в его составе комплекса витаминов и микроэлементов

ЗАО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, дом 18, строение 2, тел: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Прямые пероральные антикоагулянты в реальной клинической практике:

перспективы и значение для региональной медицины.

Материалы Совета экспертов Сибирского федерального округа

К. В. Протасов*¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Бочанова**, кандидат медицинских наук

А. А. Борт***, кандидат медицинских наук

Н. В. Верлан*, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Гоголашвили**, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Зенин[#], доктор медицинских наук

Д. Ю. Карпов^{##}, кандидат медицинских наук

О. Ю. Кореннова^{###}, доктор медицинских наук, профессор

С. Г. Куклин*, доктор медицинских наук, профессор

Г. В. Матюшин**, доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Миллер^{*#}, доктор медицинских наук, профессор

*** ГБОУ ДПО ИГМАПО МЗ РФ, Иркутск**

**** ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск**

***** БУЗОО ОКБ, Омск**

ГБУЗ НСО НОККД, Новосибирск

КГБУЗ ГБ № 5, Барнаул

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

***# ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск**

Резюме. Рассмотрены основные аспекты использования прямых пероральных антикоагулянтов для профилактики инсульта и других системных тромбоэмболий у больных фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. Рассмотрены причины назначения малоэффективной антитромботической терапии врачами общей лечебной сети.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты, профилактика инсульта, фибрилляция предсердий, реальная клиническая практика.

Abstract. Siberian medical experts discussed actual questions of using OAC for stroke prevention in atrial fibrillation in the real clinical practice and main reasons of high spreading low-effective antithrombotic therapy in the regional routine medicine.

Keywords: OAC, atrial fibrillation, stroke prevention, real clinical practice.

3 октября 2015 г. в Иркутске при поддержке ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации состоялось заседание совета экспертов Сибирского федерального округа по теме «Прямые пероральные антикоагулянты

в реальной клинической практике: значение и перспективы для региональной медицины». В повестке дня — анализ современного состояния проблемы профилактики инсульта у больных фибрилляцией предсердий (ФП) и поиск путей ее решения, обмен клиническим и научно-практическим опытом использования и обоснование широкого внедрения в реальную практику прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) для профилактики тромбоэмболических осложнений ФП. В совете при-

няли участие: Бочанова Е. Н., к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, фармацевтической технологии и курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск), Борт А. А., к.м.н., заведующий отделением для лечения больных с ОНМК БУЗОО ОКБ (Омск), Верлан Н. В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России (Иркутск), Гоголашвили Н. Г.,

¹ Контактная информация:
protassov_k@rambler.ru

д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск), Зенин С. А., д.м.н., заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ НСО НОККД (Новосибирск), Карпов Д. Ю., к.м.н., заведующий неврологическим отделением КГБУЗ ГБ № 5 (Барнаул), Кореннова О. Ю., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России (Омск), Куклин С. Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России (Иркутск), Матюшин Г. В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск), Миллер О. Н., д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и проф. патологией ФПК и ППВ ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России (Новосибирск), Протасов К. В., д.м.н., профессор кафедры терапии и кардиологии ГБОУ ДПО ИГМАПО Минздрава России (Иркутск), заведующие кардиологическими отделениями г. Иркутска и г. Ангарска.

Участники дискуссии в своих докладах отметили, что ФП является одной из наиболее часто встречающихся аритмий сердца, заболеваемость которой с каждым годом растет. Так, в Сибирском федеральном округе (на примере Красноярского края) распространенность ФП составляет 3,5% среди сельских жителей и 4,1% — среди городского населения [1–2].

Одним из наиболее серьезных осложнений ФП является мозговой инсульт вследствие тромбоэмболии. Частота его возникновения при ФП значительно превышает аналогичный показатель у лиц с синусовым ритмом и в среднем составляет 15–25% [3]. Из 474 амбулаторных пациентов с ФП, жителей г. Омска, 12% перенесли острое нарушение мозгового кровообращения [4]. Современная стратегия профилактики инсульта и других системных эмболий при ФП, представленная в российских и зарубежных рекомендациях, включает регулярную оценку вероятности инсульта, использование антитромботических препаратов с доказанным эффектом и учет риска геморрагических осложнений [5].

Реализация этой стратегии на практике в Сибирском федеральном округе явилась главным предметом прошедшей дискуссии. На совещании приведены данные региональных регистров ФП, раскрывающие реальное состояние проблемы профилактики инсульта при ФП. Так, в г. Омске из 474 включенных в регистр пациентов с ФП 98% имели риск кардиоэмболического инсульта/системных эмболий в 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, то есть нуждались в терапии пероральными антикоагулянтами. При этом 90% находились в зоне невысокого риска кровотечений по HAS-BLED. Однако получали пероральные антикоагулянты (варфарин) только 4% обследованных, из которых около трети поддерживали Международное нормализованное отношение (МНО) в оптимальном терапевтическом диапазоне, а 29% МНО вообще не контролировали. Две трети из нуждавшихся в антитромботической терапии получали малоэффективную в данном случае ацетилсалициловую кислоту [4]. Среди госпитализированных жителей г. Красноярска доля пациентов с ФП, получающих ацетилсалициловую кислоту, достигала 56%, тогда как 94% нуждались в приеме пероральных антикоагулянтов.

Эксперты сошлись во мнении, что региональные регистры ФП являются надежным инструментом оценки качества оказания медицинской помощи, в том числе профилактики инсульта. К сожалению, данные регистров свидетельствуют о том, что подавляющее число больных ФП, нуждающихся в пероральных антикоагулянтах, не получают их, а прием варфарина ведется без надлежащего контроля безопасности. Это вызывает обеспокоенность и требует анализа причин и разработки мер по повышению приверженности врачей и пациентов современным принципам профилактики инсульта.

В прозвучавших в ходе совещания докладах и выступлениях экспертов были названы основные причины сложившейся ситуации — недостаточная информированность и терапевтическая инертность врачей, трудности в подборе дозы варфарина и лабораторном мониторинге его антикоагулянтной активности, что снижает приверженность пациентов к лечению. Проведенные в сибирских регионах опросы врачей показали, что существенная доля терапевтов и кардиологов (36% в Омской области и 23%

в Иркутской области) не пользуются шкалами оценки риска инсульта и кровотечений при ФП. Недооценка врачами важности стратификации риска приводит к выработке неверной стратегии антитромботической терапии. Так, большинство опрошенных не относят старческий возраст к большим факторам риска, что служит основанием для назначения таким больным ацетилсалициловой кислоты. Последняя, по мнению клиницистов обоих регионов, являлась абсолютным «лидером» среди лекарственных средств для профилактики инсультов [4, 6]. Складывается впечатление, что у многих врачей отсутствует мотивация к строгому выполнению клинических рекомендаций; их больше беспокоит ответственность за осложнения правильно назначенной антикоагулянтной терапии, чем за развитие инсульта при неадекватной его профилактике.

В ходе дискуссии было подчеркнуто, что активное внедрение в практику ППОАК дабигатрана этексилата, ривароксана, апиксабана может кардинально улучшить ситуацию с профилактикой тромбоэмболических осложнений ФП. Впервые за многие десятилетия появилась реальная альтернатива варфарину как основному профилактическому средству.

Клинические преимущества ППОАК хорошо доказаны в крупных контролируемых клинических исследованиях. Первым успешно завершившимся испытанием ППОАК явилось исследование RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran, 2009), в котором прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат сравнивали с варфарином по влиянию на частоту ишемического инсульта и артериальных тромбоэмболий у больных неклапанной ФП. В исследование было включено 18 113 пациентов с ФП. Сопоставляли эффективность двух доз препарата (110 и 150 мг 2 раза/сут) с варфарином. Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза/сут оказался на 35% эффективнее варфарина по снижению частоты тромбоэмболических осложнений [7]. При этом в группе дабигатрана этексилата 150 мг, по сравнению с группой варфарина, достоверно реже регистрировались случаи ишемического инсульта (25% снижение в сравнении с варфарином). По частоте больших кровотечений группы существенно не различались: 3,4% в год в группе дабигатрана 150 мг и 3,61% в год в группе варфари-

на. Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза/сут оказался сравним по эффективности с варфарином. Большие кровотечения в группе дабигатрана 110 мг встречались статистически значимо реже (на 20%), чем в группе варфарина, — 2,92% и 3,61% в год. Частота возникновения геморрагического инсульта — наиболее тяжелого геморрагического осложнения — в обеих группах дабигатрана оказалась существенно ниже, чем у больных, получавших варфарин (на 74% и 69% соответственно). Общая смертность не различалась, однако сердечно-сосудистая смертность в группе дабигатрана 150 мг 2 раза/сут оказалась достоверно меньшей, чем у больных, получавших варфарин, в отличие от других ППОАК, которые не продемонстрировали преимуществ перед варфарином в отношении данного показателя. Итак, дабигатрана этексилат по результатам исследования RE-LY — первый из новых пероральных антикоагулянтов продемонстрировал не меньшую эффективность, а в дозе 150 мг 2 раза/сут — единственный ППОАК, превзошедший варфарин по снижению риска ишемического инсульта. Следует подчеркнуть, что результаты были получены на пациентах в широком диапазоне расчетного риска тромбозомболических осложнений. В исследовании RE-LY 5775 пациентов имели 0–1 балл по CHADS₂, 6455 человек — 2 балла и 5882 человека — от 3 до 6 баллов. Анализ результатов исследования показал, что ключевые эффекты дабигатрана в сравнении с варфарином, продемонстрированные в общей популяции исследования, сохраняются и в подгруппах пациентов с различным риском инсульта [8].

Вместе с тем эксперты отметили, что рандомизированные контролируемые исследования не дают достоверной и полной информации по всему клиническому спектру больных, в частности, среди пожилых, у пациентов с сопутствующей патологией, с различной расовой или этнической принадлежностью, принимающих другие лекарственные препараты. Кроме того, в реальной клинической практике хуже контролируется приверженность пациентов к лечению, отсутствует должная оценка эффективности и безопасности терапии, лекарственные средства нередко назначаются не по показаниям, а пациенты не соблюдают правила приема препаратов. Так, доля пациентов, находящихся

в терапевтическом диапазоне МНО от 2,0 до 3,0 значительно снижалась с 66% в рандомизированных клинических исследованиях до 44% в клинической практике [9]. Среди госпитализированных больных ФП в один из стационаров Красноярска этот показатель составил лишь 25,7%. Таким образом, данные об эффективности и безопасности препарата в условиях практической медицины могут сильно отличаться от результатов клинических исследований.

Все это определяет необходимость проведения пострегистрационных испытаний препаратов в условиях реальной практики. К ним относятся региональные и локальные клинические исследования, проспективные наблюдения, анализ административных баз данных (например, страховых компаний), ретроспективный анализ медицинской документации. Это позволяет валидировать результаты рандомизированных контролируемых исследований, узнать, как фактически работает препарат в различных когортах, в условиях полипрагмазии, оценить клиническую и фармакоэкономическую эффективность лечения, выяснить возможности системы регионального здравоохранения по внедрению в практику данного метода лечения.

В ходе дискуссии эксперты пришли к выводу, что дабигатрана этексилат наиболее широко из всех ППОАК апробирован в условиях реальной клинической практики. В пострегистрационных исследованиях, национальных и международных регистрах приняло участие более 250 000 человек [10–13]. По результатам этих наблюдений стало ясно, что профиль эффективности и безопасности дабигатрана этексилата полностью соответствует данным исследования RE-LY, а по снижению риска ишемического инсульта, внутричерепных кровотечений, общей смертности — даже превосходит его [7].

Следует подчеркнуть, что ни в одном из такого рода исследований не подтвердилось влияние препарата на рост частоты инфаркта миокарда у больных ФП. Более того, в Датском регистре выявлено снижение риска его развития на фоне приема обеих рекомендованных доз [11]. Все эти факты явились весомыми аргументами в пользу широкого использования дабигатрана этексилата в клинической практике.

Существенным практическим преимуществом дабигатрана этексилата

и других ППОАК перед варфарином является отсутствие необходимости регулярного контроля гемостаза. Среди опрошенных врачей Иркутской области 82,1% испытывают трудности при подборе дозы варфарина для достижения оптимального диапазона МНО [6], что является главной причиной недостаточно частого использования препарата. Применение ППОАК в этой связи может явиться одним из способов преодоления врачебной инертности терапевтов и кардиологов.

Особое внимание участники совещания уделили вопросам применения ППОАК в особых клинических ситуациях, поделились собственным опытом лечения таких пациентов. В докладах экспертов были озвучены положения обновленных рекомендаций Европейской ассоциации сердечного ритма (European Heart Rhythm Association, EHRA) по применению ППОАК [14]. Было отмечено, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является частой сопутствующей патологией у пациентов с ФП. По данным регистра Glorix AF ИБС встречается примерно у 20% пациентов с впервые выявленной ФП. Специально спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ППОАК у пациентов с ФП и ИБС не проводилось. Однако для дабигатрана этексилата накоплена большая косвенная доказательная база по его применению у больных ФП со стабильной ИБС и с острым коронарным синдромом. Анализ полученных данных позволил сделать вывод о том, что преимущество дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином одинаково выражено как для пациентов с ИБС, так и без нее [15]. При этом дабигатрана этексилат не вызывает инфаркт миокарда [16]. Результаты двух крупных исследований (RE-DUAL PCI® [NCT02164864] и MANAGE [NCT01661101]) предоставят дополнительные данные о возможностях дабигатрана у пациентов с повреждениями миокарда.

На примере дабигатрана этексилата была подчеркнута принципиальная возможность использования ППОАК в составе двойной и тройной комбинаций с антиагрегантами, подробно рассмотрены алгоритмы антитромботической терапии у больных ФП после перенесенного острого коронарного синдрома/чрескожного коронарного вмешательства. Эксперты обратили внимание на то, что для выбора тактики антитромботической терапии после острого коронарного синдрома теперь

также должны использоваться шкалы риска CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

Почечная недостаточность значительно увеличивает у больных ФП риск смерти, коронарных событий и серьезных кровотечений [17]. Клиренс креатинина менее 30 мл/мин в исследованиях с дабигатраном и ривароксабаном и менее 25 мл/мин в исследовании с апиксабаном являлся критерием исключения. Поэтому до конца не выяснена эффективность и безопасность ППОАК у таких пациентов. Дабигатрана этексилат не используется при клиренсе креатинина < 30 мл/мин. Ривароксабан и апиксабан в меньшей дозировке одобрены у больных с клиренсом креатинина 15–30 мл/мин, хотя и отсутствуют проспективные данные по использованию ППОАК в этой ситуации. Кроме этого, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2012 года ни один из ППОАК не может быть использован при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин [29]. В исследовании RE-LY изучались две дозировки дабигатрана этексилата, в том числе и у больных с клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин. Согласно данным RE-LY эффективность дабигатрана в сравнении с варфарином не зависит от уровня клиренса креатинина, то есть, по всей видимости, вне зависимости от клиренса креатинина доза дабигатрана 150 мг 2 раза/сут превосходит варфарин по эффективности снижения риска инсульта/системных эмболий, а доза 110 мг 2 раза/сут не уступает варфарину. Вместе с тем преимущества препарата перед варфарином в отношении риска больших кровотечений в наибольшей мере выражены у пациентов с клиренсом креатинина > 80 мл/мин [19]. Следует заметить, что по мере снижения клиренса креатинина повышается риск кровотечений. Согласно данным указанного анализа, при снижении клиренса креатинина ниже 50 мл/мин риск больших кровотечений на дабигатране не превышает таковой на варфарине, и, что особенно значимо, риск внутричерепных кровотечений на обеих дозировках дабигатрана остается значительно ниже, чем на варфарине, независимо от степени снижения функции почек. Благодаря тому, что в исследовании были изучены две дозировки препарата, появилась возможность более гибко учитывать соотношение пользы и риска у пациентов. При клирен-

се креатинина 30–49 мл/мин можно выбрать обе дозировки дабигатрана этексилата: 150 мг 2 раза/сут при высоком риске ишемического инсульта или 110 мг 2 раза/сут при высоким риске кровотечений, старческом возрасте, одновременном приеме ингибиторов гликопротеина Р или антитромбоцитарных препаратов, а также при указании на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе. Следует отметить, что регулярный контроль функции почек необходим при приеме любого ППОАК.

Отличительной особенностью прошедшего совещания явилась его междисциплинарность. Так, прозвучали доклады экспертов-неврологов, занимающихся лечением больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Было подчеркнуто, что ФП является причиной почти трети всех инсультов [19]. По данным собственных клинических наблюдений экспертов более трети госпитализированных пациентов с ишемическими инсультами, жителей г. Омска, страдают ФП, а среди умерших от инсульта жителей г. Барнаула ФП ранее диагностирована в 78% случаев. Представлены современные алгоритмы антитромботической терапии постинсультных больных с ФП, в том числе перенесших геморрагический инсульт [14]. Обоснована целесообразность назначения для вторичной профилактики инсульта дабигатрана этексилата* как единственного ППОАК, снижающего риск ишемического инсульта лучше, чем варфарин [14]. В приводимых клинических примерах подчеркивалась необходимость непосредственного участия невролога в назначении и подборе антитромботической терапии, налаживания междисциплинарного взаимодействия неврологов и кардиологов. На собственном опыте продемонстрировано, как можно эффективно проводить школы больных, перенесших инсульт, использовать возможности средств массовой информации для профилактики инсульта, в том числе у больных ФП.

В рамках совещания обсуждались проблемы антикоагулянтной терапии до и после кардиоверсии. Отмечен большой научно-практический опыт применения с этой целью дабигатрана этексилата. В частности, в ходе исследования RE-LY было выполнено 1983 кардиоверсии у 1270 пациентов.

Частота инсульта/системной эмболии в течение 30 дней после кардиоверсии была низкой как в группе дабигатрана этексилата, так и в группе варфарина. Инсульты и другие системные эмболии, а также большие кровотечения в пределах 30 дней встречались одинаково редко при приеме обоих препаратов [20]. Сделан вывод о том, что ППОАК является разумной альтернативой варфарину у пациентов, нуждающихся в кардиоверсии. Данное положение внесено в современные клинические рекомендации [14]. Более поздние клинические исследования, проведенные в том числе на базе Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера, подтвердили данные RE-LY и выявили дополнительные преимущества препарата — существенное сокращение времени подготовки и уменьшение доли отказов от процедуры [21–23].

С большим интересом были заслушаны доклады специалистов по клинической фармакологии. Описаны основные фармакокинетические свойства ППОАК и их клиническое значение. При этом было отмечено, что сходные фармакокинетические характеристики не всегда приводят к регистрации сходных режимов приема лекарственных препаратов [24]. Увеличение разовой дозы при уменьшении кратности дозирования не способствует удержанию постоянной концентрации препарата в плазме крови в течение суток. Сравнение концентрации дабигатрана этексилата в плазме крови в случае приема по 150 мг 2 раза/сут и 300 мг 1 раз/сут показало, что при однократном приеме минимальная и максимальная концентрация препарата могут отличаться в 6 раз, тогда как двукратный прием исключает такой большой размах [25]. Клиническое значение больших колебаний состоит в более высоком риске как кровотечений, так и тромбоэмболий (например, ишемических инсультов). В случае пропуска доз преимуществом обладают лекарственные препараты, требующие многократного приема, так как утрата терапевтической концентрации происходит только при пропуске нескольких доз подряд [26]. При этом необходимо учитывать, что вероятность пропустить одну дозу при однократном приеме в два раза выше, чем вероятность пропустить 2–3 последовательные дозы при режиме приема 2 раза/сут [27]. Поэтому в ряде случаев (в том числе при приеме антикоагулянтов) более безопасным может явиться режим многократного приема.

* В дозе 150 мг.

С этой точки зрения прием дабигатрана этексилата дважды в сутки является важным преимуществом, поскольку тем самым обеспечивается стабильная концентрация препарата в плазме крови, а значит — большая безопасность и эффективность. Достоинством дабигатрана этексилата с позиции клинической фармакологии является также отсутствие его метаболизма ферментами цитохрома P450 [28], что снижает риск лекарственного взаимодействия.

Важную роль в получении реальной информации о ППОАК должна сыграть постоянно обновляемая база данных о неблагоприятных реакциях на лекарства, которая формируется в рамках системы фармаконадзора. Анализ такой базы данных позволил бы уточнить спектр побочных эффектов, дал бы ясное представление о безопасности и эффективности различных антикоагулянтов в сравнительном аспекте, тем самым обеспечив обоснованный выбор препарата. Однако устойчивая практика сообщений врачей в региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств о побочном действии, нежелательных реакциях или отсутствии терапевтического эффекта препарата, на примере Иркутской области, только начинает складываться. Лишь единичные зарегистрированные извещения имеют отношение к антикоагулянтам.

На совещании обсуждалось значение дополнительного профессионального образования врачей в формировании единой стратегии профилактики инсульта при ФП. Данные опросов терапевтов и кардиологов Иркутской и Омской областей показали, что рекомендуемые профилактические принципы недостаточно реализуются на практике, велика врачебная инертность в назначении пероральных антикоагулянтов, врачи недостаточно знают о механизмах действия и преимуществах ППОАК [4, 6]. Это определяет необходимость реализации образовательных программ по проблеме лечения и профилактики осложнений ФП. Следует заметить, что в ранее выпущенных примерных образовательных программах для кардиологов раздел дисциплины по ФП отсутствует. Современная нормативная база наделяет образовательные организации правом самостоятельно разрабатывать дополнительные профессиональные программы. В этой связи эксперты с интересом ознакоми-

лись с опытом создания и проведения на базе Иркутской ГМАПО обучающего модуля «Диагностика, лечение и профилактика осложнений фибрилляции предсердий» в рамках циклов повышения квалификации терапевтов и кардиологов. На примере аналогичного опыта работы со слушателями факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Новосибирского ГМУ была подчеркнута необходимость использования новых педагогических технологий, интерактивного общения с врачами.

По итогам совещания эксперты пришли к согласованному мнению о том, что:

1. Главной проблемой профилактики инсульта у больных ФП остается назначение неоптимальных и малоэффективных режимов антитромботической терапии. Отмечается неоправданно низкая частота использования пероральных антикоагулянтов. Не у всех пациентов проводится стратификация риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений.
2. Данные реальной клинической практики вносят важный вклад в формирование доказательной базы, позволяют более точно оценить клиническую и фармакоэкономическую эффективность, а также безопасность антикоагулянтной терапии. В Сибирском федеральном округе имеется положительный, но ограниченный опыт создания региональных регистров ФП. Назрела необходимость организации таких регистров в большинстве сибирских регионов, что позволит адекватно оценить масштаб проблемы профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП и разработать меры по ее решению.
3. Активное внедрение в практику прямых пероральных антикоагулянтов — прямого ингибитора тромбина или ингибиторов Ха фактора свертывания — позволит уменьшить врачебную инертность и увеличить частоту назначения антикоагулянтов, что повлечет за собой снижение частоты осложнений ФП. Дабигатрана этексилат (Прадакса) обладает доказанным преимуществом перед другими пероральными антикоагулянтами в снижении риска ишемического инсульта при ФП, снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и может

быть препаратом выбора у больных с факторами риска (2 и более баллов по CHA₂DS₂-VAsC) или уже перенесенным инсультом.

4. Накопленный богатый научно-практический опыт использования дабигатрана этексилата и возможность гибкого дозирования обусловили широкий спектр его применения во многих клинических ситуациях: после перенесенного острого коронарного синдрома, до и после кардиоверсии, у больных сахарным диабетом, умеренной почечной недостаточностью и у пожилых.
5. Режим приема дабигатрана этексилата два раза в день обеспечивает стабильное его содержание в плазме крови в течение суток и тем самым может снижать риск как кровотечений, так и тромбозов из-за перепадов концентрации и пропусков приема.
6. Для преодоления врачебной инертности в назначении антикоагулянтной терапии, в том числе ППОАК, руководителям медицинских организаций, экспертам страховых компаний следует требовать от врачей обязательного определения риска осложнений ФП и внесения его в заключительный диагноз. Нужно обеспечить всех терапевтов и кардиологов шкалами риска и алгоритмами выбора тактики антитромботической терапии, представленными в простой и наглядной форме. Необходимо повысить ответственность врача за развитие тромбоэмболических осложнений у больных в случае неназначения им должной профилактики.
7. Для увеличения приверженности пациентов к антитромботической терапии необходимо предоставлять им полную информацию об осложнениях ФП и возможностях их профилактики, в том числе путем организации «Школ больных ФП» и привлечения средств массовой информации. Предлагается при написании диагноза балльную оценку риска по CHA₂DS₂-VAsC и HAS-BLED дополнять словесными пояснениями по аналогии с риском осложнений артериальной гипертензии (например, риск развития инсульта по CHA₂DS₂-VAsC 4 — высокий). При отказе от антитромботической терапии требовать от пациента письменного оформления отказа в медицинской документации. Всем пациентам, перенесшим инсульт, организовать

беспрепятственную консультацию кардиолога в амбулаторных условиях для коррекции фармакотерапии с целью вторичной профилактики инсульта.

8. Региональным центрам мониторинга безопасности лекарственных средств следует усилить разъяснительную работу среди терапевтов, кардиологов и неврологов о необходимости сообщения о побочных действиях, нежелательных реакциях или отсутствии терапевтического эффекта антикоагулянтов.
9. Требуется полное и систематическое освещение проблемы ФП и профилактики ее тромбоэмболических осложнений в рамках непрерывного медицинского образования врачей. С этой целью предлагается разработать и включить в программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки по кардиологии, терапии и неврологии, а также в примерные образовательные программы обучающий модуль (раздел дисциплины), посвященный данной проблеме. Необходимо с участием профессиональных сообществ организовать действующую на выездной основе «Школу по ФП» для врачей Сибирского федерального округа. ■

Конфликт интересов. Авторы статьи являлись членами Совета экспертов Сибирского федерального округа по теме «Прямые пероральные антикоагулянты в реальной клинической практике: реалии и перспективы, значение для региональной медицины». Заседание Совета экспертов было проведено при поддержке компании «Берингер Ингельхайм».

реклама

Литература

1. Гоголашвили Н. Г. Распространенность, динамика развития и прогностическая значимость нарушений ритма и проводимости сердца в отдельных популяциях Восточной Сибири. Автореф. дис. докт. мед. наук. Томск, 2007. 49 с.
2. Гоголашвили Н. Г., Новородцева Н. Я., Поликарпов Л. С., Карпов Р. С. Частота нарушений ритма сердца в популяции сельского населения Красноярского края // Тер. архив. 2004. Т. 76, № 1. С. 41–44.
3. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // Eur Heart J. 2007; 28: 2803–2817.
4. Кореннова О. Ю., Мальцев С. Н., Петренко А. В., Булахова Е. Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра // Трудный пациент. 2015; 7 (13): 8–11.
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов. 2013. 100 с.
6. Протасов К. В., Федоришина О. В. Реалии и перспективы профилактики инсульта при фибрилляции предсердий: анализ мнений врачей // Кардиология. 2013; 53 (10): 30–36.
7. Connolly S. et al. Additional events in the RE-LY trial // New England Journal of Medicine. 2014; 371; 15: 1464–1465.
8. Oldgren J. et al. Risks for stroke, bleeding, and death in patients with atrial fibrillation receiving dabigatran or warfarin in relation to the CHADS₂ score: a subgroup analysis of the RE-LY trial // Ann Intern Med. 2011, Nov 15; 155 (10): 660–667, W204. DOI: 10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00004.
9. Samsa G. P. et al. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities // Arch Intern Med. 2000; 160: 967–973.
10. Graham et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation // Circulation. 2015, Jan 13; 131 (2): 157–164. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
11. Larsen et al. Dabigatran and warfarin for secondary prevention of stroke in atrial fibrillation patients: a nationwide cohort study // Am J Med. 2014, Dec; 127 (12): 1172–1178.e5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.07.023.
12. Villines T. et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system // Thromb Haemost. 2015, Oct 8; 115 (3).
13. Seeger J. et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation // Thromb Haemost. 2015; 115. http://dx.doi.org/10.1160/TH15-06-0497.
14. Heidbuchel H. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. 2015. DOI: 10.1093/europace/euv309.
15. Hohnloser S. H. et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial // Circulation. 2012; 125 (5): 669–676. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970.
16. Clemens A. et al. Cardiovascular outcomes during treatment with dabigatran: comprehensive analysis of individual subject data by treatment // Vasc Health Risk Manag. 2013; 9: 599–615. DOI: 10.2147/VHRM.S49830.
17. Hart R. et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients With Chronic Kidney Disease // Canadian Journal of Cardiology. 2013; 29: 71–78.
18. Hijazi Z. et al. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared With Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) Trial Analysis // Circulation. 2014; 129: 961–970.
19. Hannon N. et al. Stroke associated with atrial fibrillation — incidence and early outcomes in the north Dublin population stroke study // Cerebrovasc Dis. 2010; 29 (1): 43–49. DOI: 10.1159/000255973.
20. Nagarakanti R. et al. Dabigatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis of Patients Undergoing Cardioversion // Circulation. 2011, 123: 131–136.
21. Зенин С. А., Федосеев А. В., Кононенко О. В., Пятаева О. В. Особенности проведения кардиоверсии при трепетании и фибрилляции предсердий в эру новых антикоагулянтов: взгляд практического кардиолога // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (4): 416–420.
22. Choo et al. Dabigatran improves the efficiency of an elective direct current cardioversion service // Br J Cardiol. 2014; 21: 29–32. DOI: 10.5837/bjc.2014.002.
23. Halperin L., Morgan M., Halperin F. Dabigatran Use Improves Efficiency of Care by Reducing Cancellations and Delays in Patients Undergoing Elective Cardioversion for Atrial Fibrillation // Canadian Journal of Cardiology. 2012; 28: 111–112.
24. Бочанова Е. Н. К вопросу о выборе режима дозирования лекарственных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 92–95.
25. Clemens A. et al. Twice daily dosing of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation: a pharmacokinetic justification // Current Medical Research & Opinion. 2012, Vol. 28, № 2, 195–201.
26. Белоусов Ю. Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. М.: ЛитТерра, 2002.
27. Zalesak M. et al. Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013, Sep 1; 6 (5): 567–574. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000192.
28. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®, РУ: 75 мг/110 мг — ЛСР—007065/09; 150 мг — ЛП 000872.
29. Camm J. A., Lip G. Y. H., de Caterina Raffaele, Savelieva I., Dan Atar, Hohnloser S. H., Hindricks G., Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // European Heart Journal. 2012, 33, 2719–2747. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs25.

Гендерно-половые различия восприятия и осознания болезни у детей и особенности формирования ее внутренней картины

И. В. Грошев, доктор психологических наук, профессор

ФГБОУ ВПО ТГУ им. Г. Р. Державина, Тамбов

Резюме. В статье приведены данные исследования восприятия и осознания болезни у девочек и мальчиков, выявлены отличительные особенности формирования внутренней картины болезни в отличие от взрослых людей. Представлена модель составляющих внутренней картины болезни ребенка, представляющая собой систему факторов как положительного, так и отрицательного влияния.

Ключевые слова: дети, болезнь, внутренняя картина болезни, внутрисемейные отношения, восприятие, гендерная динамика.

Abstract. The article gives data of the research of perception and awareness of disease among girls and boys, distinctive features of the formation of the inward picture of a child's disease as opposed to adults. The model of components of inward picture of the child's disease is presented, which contains the system of factors of as positive and negative impact.

Keywords: children, disease, inward picture of disease, family relations, perception, gender dynamics.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 10, 2015 г.

Лимфостаз — это заболевание, при котором происходит скопление лимфы в тканях, приводящее к их отеку и увеличению размеров пораженного органа. Наиболее часто поражаются нижние и верхние конечности. Это заболевание имеет врожденную этиологию. Лимфостаз — единственное заболевание, которое внешне выражено, видно окружающим. И единственное, которое полностью не описано в медико-социологической и психологической литературе.

При анализе зарубежной литературы по проблемам различных аспектов лимфостаза можно выделить ряд авторов (Kashani, Cowen, Steinhauer, Schindler, McCollum, Gibson, Pumariega, Crist, Berry), которые освещали вопросы их половозрастных различий, особенностей пищевых расстройств и обучения в школе.

Согласно результатам работ Ю. Е. Куртановой, у больных детей с нефрологическими заболеваниями значимых гендерных различий в восприятии, осознании и переживании заболевания выявлено не было. Мальчики с лимфостазом значимо чаще проявляют уверен-

ность в выздоровлении, чем девочки; при муковисцидозе у девочек в подростковом возрасте, в отличие от мальчиков, отмечается несоответствие сознательных представлений о болезни и подсознательных догадок о тяжести заболевания или стремлений к выздоровлению, выявленных при помощи проективного метода.

Сравнительное изучение эмоций мальчиков и девочек с минимальной гидроцефалией в исследовании Е. В. Щетиной не обнаружило различия в степени эмоциональной адаптированности и агрессивности поведения. Но при этом исследование показало, что у девочек отмечается более высокая степень адаптированности и более низкая степень агрессивности, чем у мальчиков [19]. С нашей точки зрения, это, возможно, указывает на то, что у девочек эмоциональная сфера находится в более сохранном состоянии; нервная система и психика девочек более пластична; темпы физиологического и психического развития несколько ускорены, чем у представителей противоположного пола [22].

При выявлении гендерных различий в осознании здоровья детей без соматической патологии было показано, что для девочек более значим социальный аспект в разрушении здоровья, чем физиологический. Для мальчиков эти аспекты равноценны. Кроме того, у девочек преобладает социальный мотив

сохранения здоровья над физиологическим. Девочек меньше волнует физиологический аспект болезни («Болезнь мешает человеку тем, что у него начинаются боли»; «От болезни можно умереть» и т. д.), чем социальный («Болезнь мешает тем, что нельзя гулять, ходить в школу, к друзьям»). Для мальчиков эти аспекты болезни равноценны [15]. Более того, у девочек выше, чем у мальчиков, общие показатели по уровню сформированности отношения к здоровью. Для первых более характерна ориентация на эмоциональные признаки здоровья, для мальчиков — на поведенческие и конкретно-предметные. Результаты мальчиков и девочек находятся в основном в зоне средних значений, редко встречаются высокие значения, и есть значения низкие. У мальчиков по сравнению с девочками отмечается более высокая степень значимости здоровья. При этом наиболее выраженными различиями являются частота встречаемости использования действий по сохранению здоровья (у мальчиков чаще, чем у девочек) и высокий уровень самооценки по шкале счастья (у девочек чаще, чем у мальчиков) [6]. Обобщенные результаты представлены нами в табл.

С нашей точки зрения, данные гендерные и половые особенности восприятия, осознания и переживания болезни детьми могут служить основа-

Таблица

Обобщенные результаты половых/гендерных различий в осознании здоровья/болезни детей и формирования образа их отношения к здоровью/болезни

Показатели	Половая группа	
	Девочки	Мальчики
Формирование образа отношения к здоровью		
Общие показатели по уровню сформированности отношения к здоровью	+	
Ориентация на признаки здоровья	Эмоциональные	Поведенческие и конкретно-предметные
Зона значений полученных результатов	Зона средних значений (редко высокие или низкие значения)	
Степень личностной значимости здоровья		Более высокая
Использование различных, лично опосредованных и определенных действий по сохранению здоровья		+ (частота встречаемости)
Значимость аспекта в разрушении здоровья	Более значим аспект	
	Социальный	Физиологический
Преобладание мотива сохранения здоровья	Социальный мотив	Социальный и физиологический мотивы равноценны
Образы здоровья	В основном релевантны	
Особенности составляющих залога сохранения здоровья	Соблюдение «всех правил» по сохранению здоровья	Соблюдение гигиенического образа жизни
Уровень самооценки по шкале здоровья		+
Факторы зависимости здоровья	Биологические факторы: темп физического развития и созревания и т. д.	От самих себя и врачей
Значимость здоровья		+
Формирование образа отношения к болезни		
Эмоциональное состояние в период появления болезни	Эмоциональная лабильность, раздражительность	Повышенная тревожность
Поведенческий репертуар, степень адаптированности и агрессивности в период появления болезни	Поведение существенно не меняется, появляется медлительность, не свойственная ранее; более высокая степень адаптированности	Ограничиваются личные интересы, происходит сосредоточивание на болезни; более высокая степень агрессивности
Виды необходимости лечения	Признание необходимости лечения	
	Важность стационарного лечения	Возможность амбулаторного лечения
Приспособление к болезни	Более быстрое	
Опасения за будущее	+	
Уровень самооценки по шкале счастья	Более высокий	
Страхи, связанные с лечением в больнице	Личностные («женские») страхи (тараканов, темноты, мышей и т. д.)	Чаще сопротивляются диагностическим и лечебным манипуляциям
Особенности личностной тревожности	Переживают за свое будущее; несоответствие сознательных представлений о болезни и подсознательных догадок о тяжести заболевания или стремлений к выздоровлению	Переживают за свое здоровье и здоровье своих родителей в настоящем; большая уверенность в выздоровлении

нием для построения дифференцированной по полу тактики терапии, а также при разработке психотерапевтических, медико-педагогических и реабилитационных мероприятий в зависимости от типа заболевания.

В восприятии и представлении болезни самими детьми важное значение, по нашему мнению, имеет значи-

мый психологический фактор, влияющий на течение болезни, как отношение детей с родителями, которые являются важной составляющей формирования адекватного отношения детей к болезни. А также тип семейного отношения как фактор, определяющий эмоциональные особенности больного ребенка, влияющий на уровень страхов, агрессивность

поведения, фрустрационную толерантность и на произвольность выражения эмоций. Д.Н. Исаев отмечал, что представления ребенка об окружающем мире и, в частности, о болезни отражают мировоззрение родителей. В еще большей мере это относится к чувствам [23]. Переживания родителей чаще всего вызывают у больных детей аналогич-

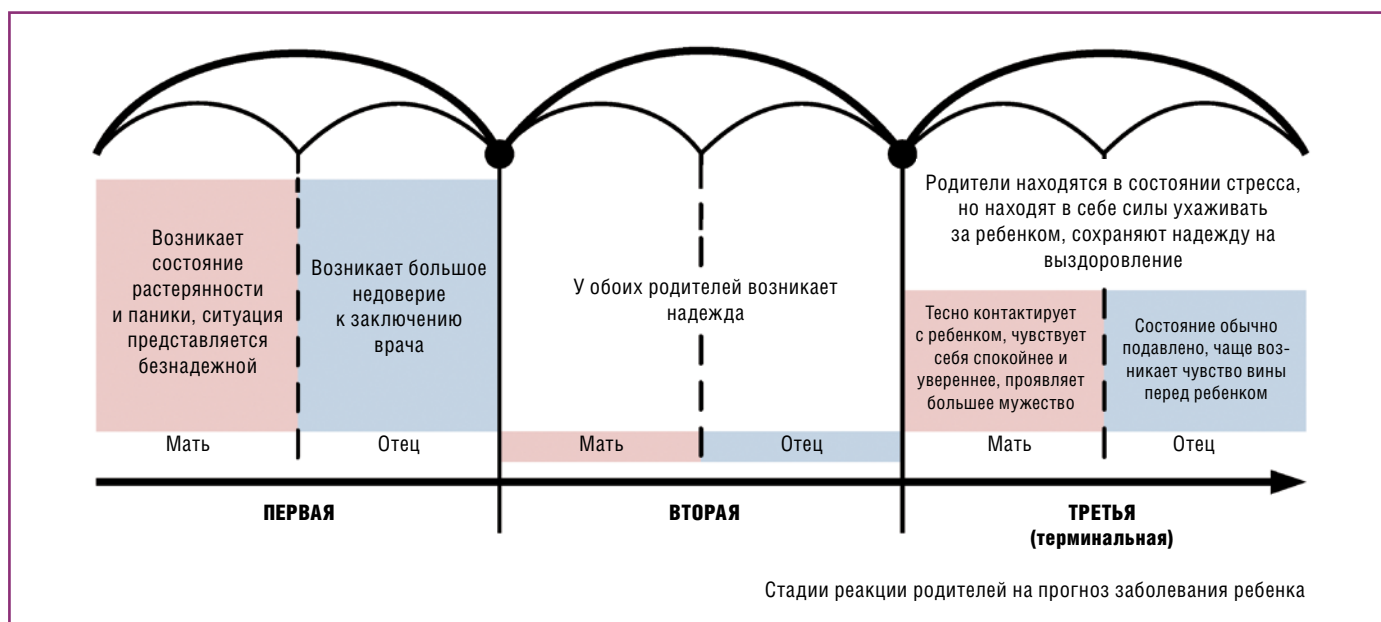


Рис. 4. Процессуальная стадийность реакции родителей на прогноз заболевания ребенка

ные чувства, которые ложатся в основу внутренней картины болезни, определяя в свою очередь и внутрисемейные отношения.

Внутрисемейные отношения и отношения здоровых/больных детей с родителями

При изучении восприятия внутрисемейных отношений здоровыми и больными детьми было выявлено, что здоровые дети чаще считают семью благополучной, тем не менее, они же часто отмечают в своих семьях недостаток внимания, общения, эмоционального тепла. Здоровые дети проявляют преимущественно положительное отношение к матери, амбивалентное — к братьям и сестрам и негативное отношение к отцу, что находит свое подтверждение в исследовании Ю. Е. Куртановой [14], которая изучала детей с различными соматическими заболеваниями. Было показано, что дети с нефрологическими заболеваниями отмечают благополучие семейной обстановки, при этом достаточно часто воспринимают семью как недостаточную, ущербную, отмечают недостаток внимания в семье. В старшем возрасте в семьях больных нефрологическими заболеваниями нередко образуются симбиотические связи. Большинство детей данной группы проявляет положительное отношение к матери, амбивалентное — к сиблингам и прародителям и негативное отношение к отцу, дядям и тетям. Относительно гендерных различий имеются данные о том, что у мальчиков с нефрологичес-

кими заболеваниями в период 10–12 лет отмечается заниженная самооценка. В коммуникативной сфере в этом возрасте и мальчики, и девочки с нефрологическими заболеваниями начинают проявлять отказ от общения [4, 14].

Больные муковисцидозом дети отмечают благополучие семейной обстановки только в старшем возрасте. А в младшем возрасте больные лимфостазом, в отличие от остальных групп, не отмечают благополучие семейной обстановки и часто считают благополучие своей семьи недостаточной. Но при этом и не испытывают недостатка внимания и общения в семье, не считают свою семью ущербной. В большинстве случаев не проявляют ни положительного, ни отрицательного отношения к отцу, сиблингам и прародителям, а преобладание положительного отношения к матери отмечается только в старшем возрасте.

Таким образом, видение ребенком внутрисемейных отношений в группах больных и здоровых детей различно, к тому же имеет своеобразие при каждой нозологии.

С другой стороны, интересны половые различия в отношении родителей к болезни их детей. Заболевание ребенка в подавляющем большинстве случаев переживается семьей как исключительное событие. В такой ситуации ребенок оберегается от реальных и выдуманных опасностей и трудностей. В этих случаях изнеживающее эгоистическое воспитание сочетается с избыточной озабоченностью и опасениями относительно будущего ребенка. Нередко, лишая

ребенка активности и инициативы, родители усугубляют его незащищенность, неприспособленность к реальной жизни, хотя при этом крайне тревожатся о его благополучии. Кроме того, на ситуацию, складывающуюся вокруг больного ребенка, влияют отношения родителей с медицинским персоналом. Уважение к знаниям лечащего врача и доверие ко всем его назначениям делают родителей, в особенности мать, не только незаменимыми(ым) сотрудниками(ом) в лечебном процессе, но и создают атмосферу надежды, веру в скорый благополучный исход болезни. Например, родители, имеющие психически больного или умственно отсталого ребенка, остро это переживают, часто внутренне не могут принять этого факта, а иногда и просто не доверяют специалистам (чаще отцы) или боятся их (чаще матери) [17].

Отношение отца больные дети обоего пола оценивают одинаково, в двух вариантах: «во всем проявляет любовь» или «много работает, на внимание не остается времени». Мальчики отмечают, что «матери всегда и во всем проявляют к ним любовь», девочки же не так категоричны в своих оценках, отмечая, что «матери порой требовательны и несправедливы». Непосредственное отношение родителей к создавшейся ситуации и психологический климат в семье девочки оценивают положительнее, чем мальчики.

Родительская оценка отношений к ребенку, как известно, находится в зависимости от пола родителей и также связана с полом ребенка. Матери, как

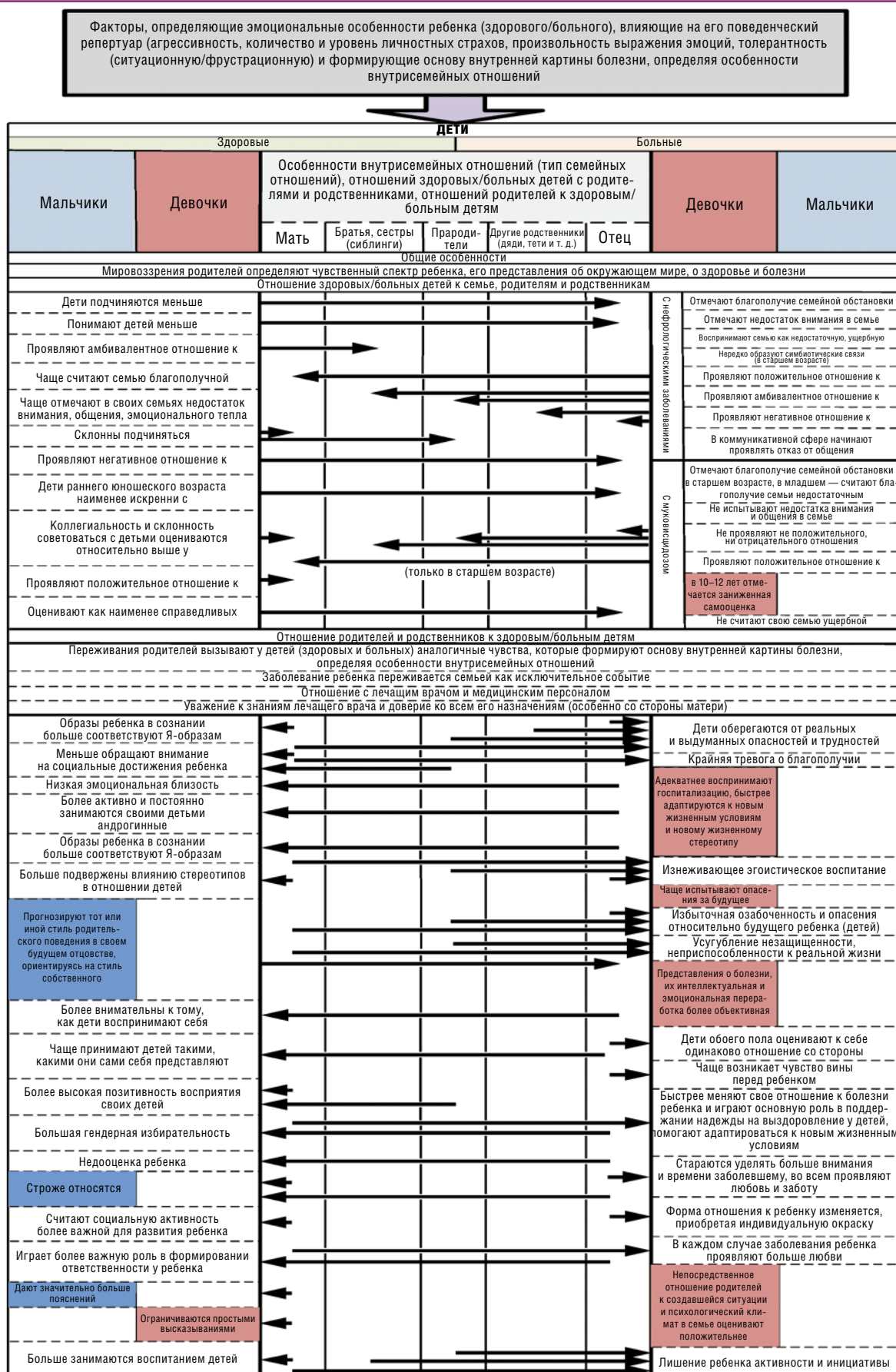


Рис. 5. Факторы, определяющие отношения родителей и родственников к здоровым и больным детям и отношения детей к родителям и родственникам

правило, в каждом случае проявляют к детям любовь, отцы много работают, и на внимание не остается времени. Ранее нами было показано, что эти различия связаны не с индивидуально-психологическими особенностями, а с социально-гендерной ролью мужчины и женщины в семье [22]. Однако, согласно данным И. Шаца [17], с началом заболевания у ребенка форма отношения отцов изменяется, приобретая индивидуальную окраску. Отцы стараются уделить больше внимания и времени заболевшему ребенку, проявляют во всем заботу и любовь. Реакции родителей на прогноз заболевания проходят несколько стадий, при этом поведение матери и отца различно. Сразу после беседы с врачом у матери возникает состояние растерянности и паники, ситуация представляется совсем безнадёжной. Отцы с большим недоверием относятся к заключениям врачей. На следующем этапе у обоих родителей возникает надежда, что в «их случае» может быть диагностическая ошибка. В некоторых семьях, указывает И. Шац, эта реакция была первой и только затем она сменялась состоянием безысходности. Следующий этап, более длительный, на протяжении которого родители, находясь в состоянии стресса, находят в себе силы ухаживать за ребенком, сохраняют надежду на выздоровление. В этот период матери, тесно контактируя с ребенком и врачом, чувствуют себя спокойнее и увереннее, чем отцы, состояние которых обычно подавлено. У них чаще возникает чувство вины перед ребенком. В терминальной стадии болезни ситуация чаще напоминает исходную, но и здесь большее мужество проявляют матери (рис. 4).

Отмеченные особенности позволяют сделать следующие обобщения и выводы. У больных детей выделяются половые и гендерные различия в реагировании на болезнь, проявляющиеся в том, что девочки адекватнее воспринимают госпитализацию, быстрее адаптируются к новым жизненным условиям и новому жизненному стереотипу, хотя чаще испытывают опасения за будущее. Представления о болезни, их интеллектуальная и эмоциональная переработка у девочек более объективны. Эти особенности не противостоят общепринятым представлениям о том, что у девочек раньше формируется социальная зрелость, они лучше справляются с повседневными задачами [22]. Матери больных детей быстрее, чем отцы, меняют свое отношение к создавшейся ситуации и играют основную

роль в поддержании надежды на выздоровление у детей, помогают адаптироваться им к новым жизненным условиям. Обобщенные данные представлены нами на рис. 5.

Важно знать те особенности социальной ситуации развития больного ребенка, которые создают конкретное заболевание; особенности личностных нарушений, которые присущи детям с тем или иным заболеванием, для того, чтобы своевременно начать проводить профилактические мероприятия в целях формирования у них адекватного отношения к своему заболеванию. Кроме того, актуальность разработки данной проблематики определяется и задачами медико-психологической практики при работе с детьми, с ограниченными возможностями здоровья. При психологической коррекции негативных особенностей личностного развития больных детей необходимо знать и учитывать специфику возможных отклонений при определенных заболеваниях. ■

Литература

1. Грошев И. В. Гендерно-личностные особенности представления пациентов о состоянии своего здоровья, переживания болезни и отношения к ней // Российский медицинский журнал. 2008; 3: 37–41.
2. Грошев И. В. Пол и болезни: краткий обзор современных исследований // Социология медицины. 2004; 2: 35–50.
3. Грошев И. В. Половозрастные особенности восприятия, осознания и переживания болезни и отношения к ней (по результатам медико-социологических и психологических исследований) // Социология медицины. 2006; 1 (8): 30–34.
4. Куртанова Ю. Е. Особенности внутренней картины болезни детей и подростков с различными хроническими заболеваниями (на примере нефрологических заболеваний, лимфостаза и муковисцидоза). Материалы конференции «Научно-практическая деятельность молодых ученых и студентов в рамках программы модернизации московского образования». М.: МГППУ, 2013. С. 124–126.
5. Васильева О. С., Филатов Ф. Р. Психология здоровья человека. М.: Мини-Тайп, 2005.
6. Зинченко Т. О. Особенности отношения к здоровью у подростков в зависимости от пола // Известия ВГПУ. Педагогические науки. 2014; 1 (262): 140–142.
7. Психология здоровья / Под ред. Г. С. Никифорова. СПб: Питер, 2013.
8. Пахальян В. Э. Развитие и психологическое здоровье: дошкольный и школьный возраст. СПб: Питер, 2006.

9. Аликин И. А. Отношение к здоровью учащихся и учителей как один из аспектов «Я-концепции» // Вестник практической психологии образования. 2008; 4 (17): 39–43.
10. Бовина И. Б. Социальная психология здоровья и болезни. М.: Аспект Пресс, 2008.
11. Исаев Д. Н. Психическое недоразвитие у детей. СПб: Речь, 2006. С. 212–233.
12. Зинченко Т. О. К разработке понятия и типологии отношения к здоровью. Проблемы здоровьесбережения школьников и студентов. Новые научные тенденции в медицине и фармации. Материалы межрегиональной научно-практической юбилейной конференции. Воронеж: ВГУ, 2008. С. 193–197.
13. Зинченко Т. О., Гребцова О. А. Работа психолога по здоровьесбережению в общеобразовательной школе. Проблемы здоровьесбережения дошкольников, учащихся и студентов. Новые здоровьесберегающие тенденции в фармации и медицине: Материалы всероссийской с международным участием научно-практической конференции, г. Воронеж, 26–27 апреля 2011 г. Воронеж: Изд.-полиграф. центр ВГУ, 2011. С. 88–91.
14. Куртанова Ю. Е. Внутренняя картина болезни детей с различными соматическими заболеваниями // Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2003; 2: 16–21.
15. Куртанова Ю. Е. Личностные особенности детей с различными хроническими соматическими заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2004.
16. Шац И. К. Клинико-психологические аспекты острых лейкозов у детей. Тезисы докладов Пятого Всероссийского съезда неонатологов и психиатров. М.: Изд-во Медицина, 1985. Т. 3, с. 164–166.
17. Шац И. К. Семья ребенка с острым лейкозом: половые различия в реагировании на болезнь. Психика и пол детей и подростков в норме и патологии. Л.: Изд-во Медицина, 1986. С. 36–39.
18. Щетинина Е. В. Особенности эмоциональной сферы детей с проблемами психического развития: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2002.
19. Щетинина Е. В. Сравнительный анализ особенностей эмоциональной сферы детей в норме и патологии. Научные труды аспирантов и докторантов. М.: Изд-во «Социум», 2002; 10: 34–41.
20. Висневская Л. Я. Обзор третьего номера журнала «Европейская детская и подростковая психиатрия» (European Child and Adolescent Psychiatry. 1992. № 3) // Социальная и клиническая психиатрия. 1994; Т. 4. Вып. 1: 142–147.
21. Исаев Д. Н., Шац И. К. «Внутренняя картина болезни» у детей с острым лейкозом // Педиатрия. 1995; 7: 42–47.
22. Грошев И. В. Психофизиологические различия мужчин и женщин. М.: Изд-во Московского психолого-социального института; Воронеж: Изд-во НПО «МОДЭК», 2005.
23. Исаев Д. Н. Детская медицинская психология. СПб: Речь, 2004.

Клиническая эффективность масляной кислоты и инулина в купировании болевого синдрома у пациентов с синдромом раздраженной кишки

М. Д. Ардатская*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Б. Топчий*, кандидат медицинских наук

Ю. Н. Лощина**, кандидат медицинских наук

М. А. Калашникова***

* ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ, Москва

** ФБУЗ Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России, Москва

*** ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Резюме. Представлены результаты проспективного сравнительного исследования по применению стандартной терапии и в комбинации с препаратом масляной кислоты у больных синдромом раздраженного кишечника. Получены данные о значительно большей эффективности комбинации стандартной терапии и препарата масляной кислоты в отношении полного купирования и интенсивности абдоминальной боли, диареи.

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, боль, спазмолитик, висцеральная гиперчувствительность, визуально-аналоговая шкала боли, бутират, инулин.

Abstract. This paper presents the results of a prospective comparative study on the application of the standard therapy combined with butyric acid preparation in patients with IBS. The data obtained show significantly more efficiency of combination of standard therapy and butyric acid preparation in respect of complete relief and intensity of abdominal pain, diarrhea.

Keywords: irritable bowel syndrome, pain, spasmolytic, visceral hypersensitivity, visual analog scale of pain, butyrate, inulin.

Синдром раздраженной кишки (СРК) представляет собой функциональное расстройство кишечника, при котором боль или дискомфорт в животе связаны с актом дефекации или изменениями его частоты [1].

Абдоминальная боль является обязательным элементом клинической картины СРК. У 80% пациентов боль в животе является причиной обращения к врачу [2], у 70% — ведущей причиной, приводящей к снижению качества жизни [3].

Согласно Римским критериям III для купирования боли при СРК применяются различные группы спазмолитиков. На основании метаанализа 22 рандомизированных

платцебо-контролируемых исследований ($n = 1778$), посвященных изучению эффективности двенадцати спазмолитических препаратов для лечения абдоминальной боли у больных СРК (циметропия бромид, гиосцина бутилбромид, тримебутина малеат, мебеверина гидрохлорид, альверина цитрат, отилония бромид, дицикловерина гидрохлорид, пирензипин, прифиния бромид, пропинокс и росиверин), было показано, что эффективность данной группы препаратов составляет 53–61% (эффективность плацебо 31–41%, $p < 0,05$) [4]. Лечение больных СРК до сих пор остается трудной задачей, нередко бывает сложно добиться полного и стойкого купирования боли. Назначение длительной терапии, эффективность которой в ходе лечения снижается, требует смены лекарственных препаратов. Это диктует необходимость

поиска новых терапевтических подходов, с учетом открывающихся патофизиологических механизмов формирования болезни, позволяющих повысить эффективность лечения больных СРК.

В настоящее время в качестве первичного патофизиологического механизма, который обуславливает возникновение и интенсивность абдоминальной боли и моторных нарушений кишечника при СРК, рассматривается висцеральная гиперчувствительность (ВГЧ). ВГЧ — это повышенная чувствительность к периферическим стимулам (механическим, термическим, химическим и др.), проявляющаяся возникновением болевых ощущений, моторных и секреторных нарушений в ответ на допороговые стимулы. По данным исследований, выраженность ВГЧ достоверно коррелирует с симптомами СРК [5]. Поэтому важ-

¹ Контактная информация:
ma@uni-med.ru



Таблица 1
Визуально-аналоговая шкала оценки боли [18]

Интенсивность боли	Вербальная шкала
0	Нет боли
1–2	Минимальная боль
3–4	Слабая боль
5–6	Средняя боль
7–8	Сильная боль
9–10	Мучительная боль

ным аспектом лечения абдоминальной боли при СРК является не только купирование спазма, но и снижение ВГЧ.

Одним из терапевтических подходов, позволяющих контролировать ВГЧ при СРК, является применение масляной кислоты. В настоящий момент накоплено значительное количество как экспериментальных [6], так и клинических данных [7–11], демонстрирующих эффективность масляной кислоты в уменьшении интенсивности и частоты абдоминальной боли у пациентов с СРК. Масляная кислота запатентована в странах Европейского Союза как средство для снижения ВГЧ [12].

В РФ зарегистрирован препарат масляной кислоты — Закофальк, содержащий масляную кислоту в виде бутирата кальция 250 мг и инулин (250 мг) с таргетной доставкой непосредственно в толстую кишку.

Целью нашего исследования была оценка клинической эффективности Закофалька в купировании абдоминальной боли в составе комплексной

терапии пациентов с СРК.

В задачи исследования входила оценка влияния Закофалька в составе комплексной терапии СРК на течение болевого синдрома (степень купирования и изменение интенсивности), а также на другие симптомы — метеоризм, частоту и консистенцию стула.

Материалы и методы исследования

В интервенционное проспективное сравнительное исследование были включены 110 пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью к гастроэнтерологу в четыре медицинских центра г. Москвы: ГБУЗ «ГКБ № 51 ДЗМ» (клиническая база ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ), Филиал № 2 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, ООО Клиника «Эхинацея».

Диагноз СРК устанавливался на основании исключения органической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по результатам проведенного современного клинического и лабораторно-инструментального обследования и соответствия клинической картины Римским критериям III (2006).

В исследование не включались пациенты с тяжелой соматической патологией (сердечно-сосудистая патология, дыхательная недостаточность и др.), онкологическими заболеваниями

любых органов и систем. Из итогового анализа исключали пациентов, которые в период исследования принимали нерекомендованные и нерешенные препараты (психотропные препараты, анальгетики, антибиотики, комбинации спазмолитиков, прокинетики, пробиотики, месалазин), не посещали врача в рекомендованные сроки и самовольно отменяли прием или изменяли режим и дозу препаратов.

В исследовании принимали участие пациенты с различными подтипами СРК: СРК с запором, СРК с диареей, СРК смешанный, которые были разделены на две группы исходя из проводимого лечения.

Первая группа — 55 больных получали «стандартную» терапию СРК, которая включала препараты, направленные на купирование симптомов, согласно Римскому консенсусу III и российским рекомендациям по диагностике и лечению СРК и доступные на фармрынке РФ [1, 13].

Вторая группа — 55 больных также получали «стандартную» терапию в комбинации с препаратом Закофальк по 1 таблетке 3 раза в день.

Стандартная терапия включала:

- СРК с запором — спазмолитик + Мукофальк в индивидуально подобранной дозе 3–6 пакетов в день.
- СРК с диареей — спазмолитик + лоперамид в стандартной дозе в режиме «по требованию».
- СРК смешанный — спазмолитик + Мукофальк в индивидуально подобранной дозе 1–3 пакета при преобладании диареи, 4–6 пакетов при преобладании запора.

Длительность терапии составила 4 недели в обеих группах.

Дизайн исследования включал 2 визита (рис. 1).

Критериями оценки эффективности проводимой терапии служила динамика клинических симптомов (полное купирование симптома, улучшение, отсутствие эффекта) на основании индивидуального дневника пациента:

- боль в животе — степень выраженности и интенсивность по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), от 1 до 10, где 0 — отсутствие боли, 10 — максимальная боль (табл. 1);
- метеоризм — степень выраженности;
- стул — частота в день и консистенция по Бристольской шкале.

Также мы оценивали субъективную удовлетворенность терапией пациен-

тов по 3-балльной шкале (1 — не удовлетворен, 2 — частично удовлетворен, 3 — полностью удовлетворен).

Пациентов также просили отмечать все нежелательные явления во время проводимой терапии.

Через 4 недели ко второму визиту из первой группы выбыли 7 пациентов (4 не явились, 3 самостоятельно изменили схему терапии, применяя не предусмотренные дизайном препараты), из второй группы выбыли 5 пациентов (4 не явились, 1 пациент не заполнял в динамике индивидуальный дневник).

Таким образом, в итоге нами проанализированы результаты лечения 98 пациентов с СРК. Возраст пациентов от 19 до 50 лет, средний возраст $34,53 \pm 15,5$ лет. Женщин — 66 (67%), мужчин — 34 (33%). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и типу СРК. Распределение пациентов по подтипам СРК и группам в зависимости от проводимой терапии представлено в табл. 2.

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc.). Для оценки динамики болевого синдрома в обеих группах использовали стандартный тест χ^2 с поправкой Pearson. Для сравнения интенсивности абдоминальной боли у пациентов основной группы и группы сравнения применяли U-тест Манна–Уитни.

Результаты исследования

До лечения абдоминальная боль отмечалась у всех пациентов с СРК в обеих группах. В результате лечения положительный эффект в отношении боли отмечен в обеих группах, у 39 пациентов (81%), получавших стандартную терапию, и у 47 (94%) пациентов, получавших дополнительно Закофальк (табл. 3).

При этом полное купирование боли (0 баллов по шкале ВАШ) получено у достоверно значительно большего количества больных в группе, получавшей стандартную терапию в комбинации с Закофальком (37 пациентов, 74%), по сравнению с больными только на стандартной терапии (15 пациентов, 31%) ($p = 0,0001$).

Таким образом, в отношении полного купирования боли у пациентов с СРК Закофальк демонстрирует дополнительный эффект к спазмолитикам у 43% пациентов (рис. 2).

Таблица 2
Распределение больных в зависимости от типа СРК и схемы проводимой терапии

Тип СРК	Первая группа (стандартная терапия), n, %	Вторая группа (стандартная терапия + Закофальк), n, %	Всего больных, n, %
СРК с диареей	13 (27%)	18 (36%)	31 (32%)
СРК с запором	10 (21%)	9 (18%)	19 (19%)
СРК смешанный	25 (52%)	23 (46%)	48 (49%)
Всего	48 (100%)	50 (100%)	98 (100%)

Таблица 3
Динамика выраженности абдоминальной боли у пациентов с СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

Группы	Купирование	Улучшение	Нет эффекта
Стандартная терапия (n = 48)	15 (31%)	24 (50%)	9 (19%)
Стандартная терапия + Закофальк (n = 50)	37 (74%)	10 (20%)	3 (6%)

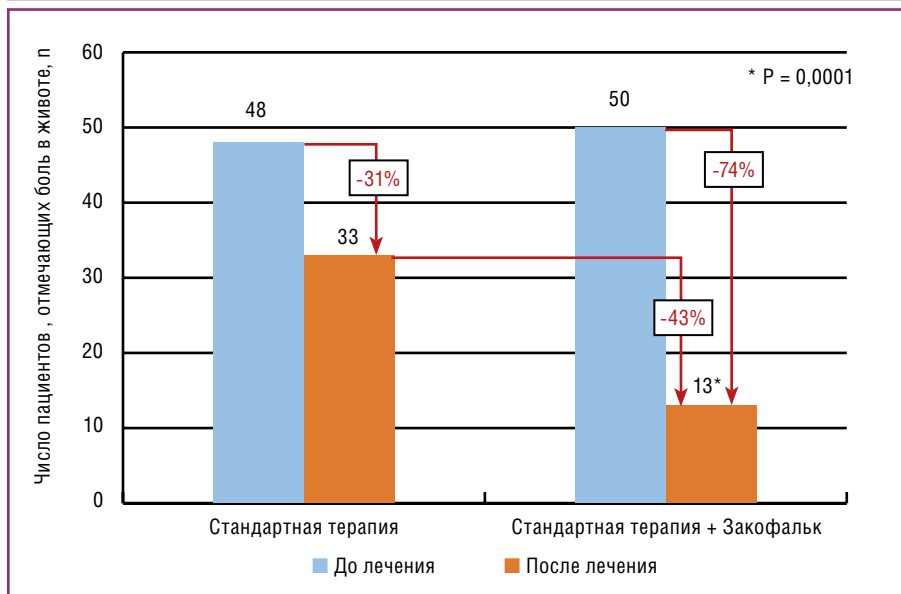


Рис. 2. Динамика полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

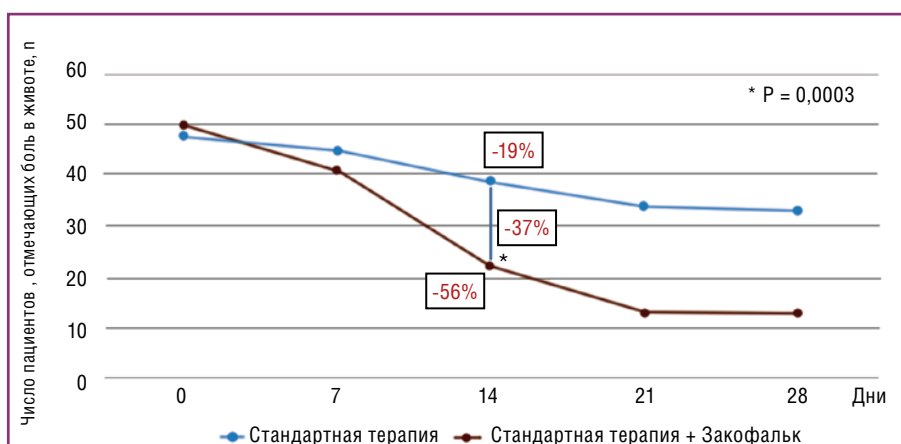
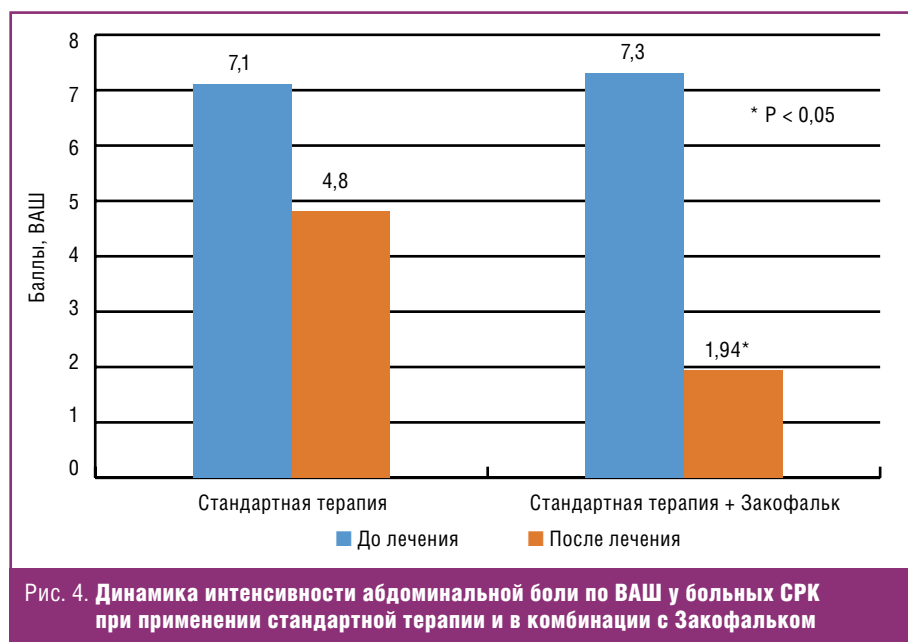


Рис. 3. Сроки наступления полного купирования боли у больных СРК при применении стандартной терапии и в комбинации с Закофальком

Нами были проанализированы сроки наступления эффекта полного купирования абдоминальной боли в обеих группах. Как видно из рис. 3, практи-

чески у всех пациентов с СРК с полным исчезновением абдоминальной боли эффект отмечался к 21-му дню терапии. Однако в группе с Закофальком пол-



ное купирование боли наступало раньше, уже к 14-му дню терапии у достоверно большего числа больных (56%), по сравнению с группой получавших только стандартную терапию (19%) ($p = 0,0003$).

Интенсивность абдоминальной боли по ВАШ до лечения составила в группе стандартной терапии $7,1 \pm 1,4$ балла и $7,4 \pm 0,8$ балла (сильная боль) в группе получавших комбинацию с Закофальком. Сравнительный анализ показал, что интенсивность боли была достоверно выше ($p < 0,05$) у пациентов со смешанным типом СРК, чем у пациентов с преобладанием запора или диареи. Эти данные соотносятся с результатами других исследований, в которых изучалась интенсивность боли у пациентов с разными типами СРК [19, 25]. Как видно из данных, представленных на рис. 4, на фоне приема Закофалька отмечалось достоверно более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов, получавших комбинацию стандартной терапии с Закофальком, — 1,94 балла по шкале ВАШ (минимальная боль) по сравнению с только стандартной терапией спазмолитиками — 4,8 по ВАШ (слабая боль) ($p < 0,05$).

Таким образом, включение Закофалька в комбинацию со спазмолитиками позволяет значительно снизить интенсивность болевого синдрома у больных СРК.

Метеоризм до лечения отмечался у 39 (81%) пациентов в группе стандартной терапии и у 34 (68%) больных в группе получавших

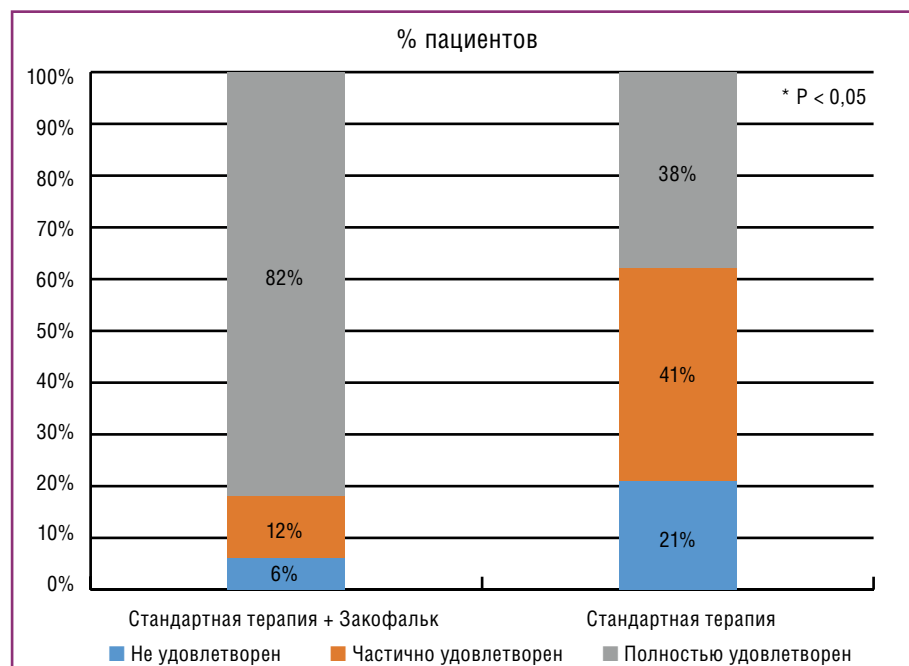
стандартную терапию в комбинации с Закофальком. После лечения отмечена положительная динамика у всех пациентов с СРК, выражавшаяся в купировании или уменьшении метеоризма. Метеоризм сохранялся у 10 (26%) больных первой группы и 7 (18%) больных второй группы, но выраженность его уменьшилась. Данные статистически недостоверны ($p = 0,94$).

Нами проанализирована эффективность проводимой терапии в отношении нормализации стула у пациентов с разными типами СРК.

У пациентов с СРК с преобладанием запора в обеих группах было достигнуто клиническое улучшение. Нормализация частоты и консистенции (3–4 тип по Бристольской шкале стула) была отмечена у 90% больных в первой группе и у 89% больных второй группы, данные статистически недостоверны ($p = 0,71$).

У всех пациентов с СРК с преобладанием диареи также отмечалось клиническое улучшение. Частота стула нормализовалась в группе пациентов, получавших комбинацию стандартной терапии с Закофальком, и составила 1 раз в сутки, в группе без Закофалька — 3 раза в сутки ($p < 0,05$). Консистенция стула у всех пациентов в группе с Закофальком также нормализовалась, преобладал 3–4 тип стула по Бристольской шкале кала, тогда как в группе на стандартной терапии сохранялся 5-й тип. Важно отметить, что у пациентов с преобладанием диареи, получавших комбинацию стандартной терапии с Закофальком, не потребовался прием лоперамида, нормализация как частоты, так и консистенции стула отмечалась уже к концу первой недели у 96% пациентов.

Более выраженный положительный эффект в отношении симптомов СРК у больных, получавших Закофальк, нашел свое отражение и в субъективной оценке пациентами проведенной терапии (рис. 5). Подавляющее большинство (82%) больных в группе полу-



Лекарственные препараты, рекомендуемые для купирования основных симптомов СРК (Римские критерии III, 2006)

Таблица 4

Клинический симптом	Препарат	Доза
Диарея	Лоперамид Колестирамин Алосетрон	2–4 мг в сутки (максимально до 12 мг) 4 г при приеме пищи 0,5–1 мг 2 раза в сутки (при тяжелом течении СРК у женщин)
Запор	Псиллиум Метилцеллюлоза Поликарбофил кальция Лактулоза Сорбитол (70%) Полиэтиленгликоль 3350 Тегасерод Магния гидроксид	3,4 г 2 раза в сутки во время приема пищи (затем индивидуальный подбор дозы) 2 г 2 раза в сутки при приеме пищи (затем индивидуальный подбор дозы) 1 г 4–5 раз в сутки 10–20 г 2 раза в сутки 15 мл 2 раза в сутки 17 г в 200 мл воды 4 раза в сутки 6 мг 2 раза в сутки (при СРК у женщин) 2–4 столовых ложки в сутки
Боли в животе	Спазмолитики Трициклические антидепрессанты Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	4–5 раз в сутки Начинать с 25–50 мг (затем индивидуальный подбор дозы) Начинать с малых доз с последующим повышением дозы

чавших комбинацию стандартной терапии с Закофальком отметили в анкетах «полную удовлетворенность» от проведенной терапии, по сравнению с группой без Закофалька (38%) ($p < 0,05$). После 4-недельного курса лечения практически все пациенты, ответившие на терапию Закофальком, изъявили желание продолжить его прием, в связи с чем им была продолжена терапия Закофальком в монотерапии в поддерживающей дозе 2 таблетки в сутки.

В течение проводимого лечения каких-либо осложнений, побочных эффектов у пациентов, получавших Закофальк, отмечено не было.

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют, что комбинация Закофалька со стандартной спазмолитической терапией позволяет значительно повысить эффективность терапии болевого синдрома у пациентов с СРК, а также эффективно контролировать диарею.

Обсуждение результатов исследования

В нашем исследовании при назначении базовой терапии у пациентов с СРК мы отталкивались от перечня лекарственных препаратов согласно Римским критериям III (табл. 4) и российским рекомендациям по диагностике и лечению СРК и доступных на фармрынке РФ.

В качестве спазмолитика рекомендовался прием одного из следующих препаратов в регламентированных инструкцией дозах (пинаверий 200 мг/сут, гиосцин 60 мг/сут, альверин 120 мг/сут, тримебутин 600 мг/сут). Согласно данным Кохрановского обзора, различные спазмолитики с пролонгированным действием более эффек-

тивны, чем плацебо, в лечении СРК, наиболее эффективными из которых признаны пинаверий и тримебутин [14]. В отдельных метаанализах доказаны преимущества альверина и пинаверия в комбинации с симетиконом [15], а также гиосцина [4]. Как уже указывалось выше, общая эффективность данной группы препаратов составляет 53–61% [4]. Таким образом, как и в работе Маева и соавт. [11], мы рассматривали все четыре доступных в РФ спазмолитика эффективными для купирования боли.

Эффективность Мукофалька (псиллиума) при СРК подтверждена результатами нескольких метаанализов [4, 16, 17], что позволяет рекомендовать его в качестве препарата первой линии у пациентов с СРК с запорами. Включение Мукофалька в схему терапии связано также с уникальным механизмом действия, позволяющим применять его как при запоре в высоких дозах, так и при диарее в низких, что особенно важно у пациентов со смешанным типом СРК, позволяющим корректировать режим приема в процессе лечения. Кроме того, псиллиум демонстрирует лучшую переносимость в отношении метеоризма, по сравнению с нерастворимыми пищевыми волокнами (отруби) и лактулозой, что также является важным моментом в лечении СРК.

Препараты базовой терапии направлены на купирование того или иного ведущего симптома — боль, запор, диарея. Включение в состав базовой терапии препаратов, влияющих на патофизиологические механизмы СРК (ВГЧ, воспаление, нарушение микрофлоры и др.), позволяет значительно повысить эффективность терапии, что и было

продемонстрировано в нашем исследовании.

За счет каких механизмов реализуется такой эффект Закофалька в отношении абдоминальной боли при СРК? Масляная кислота, входящая в состав Закофалька, является одной из основных короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых нормальной сахаролитической микробиотой толстой кишки. Ключевая роль масляной кислоты (бутирата) как основного источника энергии и метаболического регулятора для здоровых клеток толстого кишечника (колоноцитов), а также как регулятора клеточных функций и пролиферации хорошо известна [20]. В последние годы накоплены значительные данные и о влиянии масляной кислоты на ВГЧ. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании S. A. Vanhoutvin с соавт. [6] был показан эффект ректального введения масляной кислоты на ВГЧ у здоровых добровольцев. Результаты исследования показали, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт. При этом отмечен дозозависимый эффект бутирата: чем выше доза, тем больше снижалась ВГЧ.

На сегодняшний день выяснены три возможных молекулярных механизма, объясняющих влияние масляной кислоты на снижение висцеральной гиперчувствительности и, соответственно, уменьшение болевых ощущений [21]. Во-первых, путем прямой модуляции активности 5-гидрокситриптамина (серотонина) — важного нейротрансммиттера, выделение которого стимулирует бутират, что может приводить к повышению адаптации рецептор-

ного аппарата кишки к растяжению. Во-вторых, бутират инактивирует активность TRPV1-рецепторов в слизистой оболочке толстой кишки путем повышения концентрации внутриклеточного Ca^{++} . TRPV1-рецепторы являются компонентом эндогенной ванилоидной системы организма и одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов. Масляная кислота, выступая в данном случае своеобразным антагонистом данного вида рецепторов, может уменьшить чувствительность сенсорных нейронов кишки и тем самым предотвратить развитие болевых ощущений. В-третьих, показано, что масляная кислота может снизить ВГЧ через ингибирование гистондеацетилазы (HDAC), что приводит к апоптозу микроглии и предотвращает повреждение рецепторного аппарата кишки.

В настоящее время накоплено достаточное количество данных, которые показывают взаимосвязь между субклиническим воспалением в слизистой оболочке толстой кишки и повреждением энтеральной нервной системы у больных с постинфекционным СРК и СРК, которое приводит к изменению ВГЧ и формированию болевых ощущений. С этой точки зрения применение Закофалька также оправдано, поскольку доказано прямое противовоспалительное действие масляной кислоты. Под действием бутирата происходит снижение секреции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , оксид азота, γ -интерферона, интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-8), снижается кишечная экспрессия TLR-4, избыточная продукция которого приводит к воспалению кишечника. Бутират также стимулирует высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [22]. Несомненным преимуществом Закофалька является его инновационная лекарственная форма, позволяющая высвобождать действующее вещество на протяжении всей толстой кишки. Это позволяет реализовывать терапевтическое действие Закофалька в дистальных отделах толстой кишки, где как раз и выявляются признаки минимального воспаления у пациентов с СРК [23].

Масляная кислота является основным регулятором водно-электролитного обмена в толстой кишке. Установлено, что бутират поступает в колоноцит в обмен на гидрокарбонатные ионы. Часть всосавшегося бутирата поступает опять в про-

свет кишки в обмен на ионы хлора. Кроме того, всасывание бутирата тесно связано с всасыванием натрия: блокирование всасывания бутирата блокирует всасывание натрия и наоборот. Это взаимодействие имеет особое значение, т. к. поступление натрия в колоноцит определяет всасывание воды. Несомненно, учитывая роль масляной кислоты в регуляции водно-электролитного баланса в толстой кишке, применение Закофалька позволяет добиться положительных результатов при использовании у пациентов с СРК с преобладанием диареи, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

Роль кишечной микробиоты в патогенезе СРК подтверждена во многих исследованиях. У больных СРК практически всегда имеет место дисбиоз толстой кишки. С этой точки зрения интерес представляет недавнее исследование, посвященное изучению состава микробиоты толстой кишки у пациентов с различными типами СРК и здоровых лиц [24]. У 116 больных СРК и 66 здоровых лиц были исследованы фекальные образцы методом определения последовательностей 16S рРНК бактерий толстой кишки. В результате было выявлено значительное достоверное снижение количества бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с СРК с диареей и СРК смешанного типа, что соотносилось с большей выраженностью клинических симптомов у этих больных — абдоминальной боли и диареи. С учетом этих данных Закофальк позволяет восполнить дефицит бутирата у пациентов с СРК. Активность масляной кислоты в препарате Закофальк потенцируется присутствием инулина, поскольку последний обладает способностью стимулировать рост бактерий, продуцирующих бутират, что вносит значительный вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты.

Таким образом, Закофальк позволяет воздействовать на важные патофизиологические механизмы СРК — ВГЧ, субклиническое воспаление, нарушение микробиоты, водно-электролитный дисбаланс в толстой кишке, что значительно повышает эффективность базовой терапии у пациентов с СРК. Наш опыт это наглядно демонстрирует. Несомненный научный интерес представляют отдаленные результаты лечения и эффективность Закофалька

в качестве поддерживающей терапии, что является целью наших дальнейших исследований.

Выводы

Результаты нашего исследования показывают несомненные преимущества комбинации стандартной спазмолитической терапии с Закофальком в купировании болевого синдрома у пациентов с СРК по сравнению с только стандартной терапией.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Применение Закофалька у пациентов с различными типами СРК в составе стандартной терапии, по сравнению с только стандартной терапией обеспечивает:
 - достоверно большую частоту (в 2,4 раза) полного купирования абдоминальной боли;
 - достоверно более раннее, уже на второй неделе, полное купирование боли у 56% пациентов (по сравнению с 19% только на стандартной терапии);
 - достоверно более выраженное снижение интенсивности абдоминальной боли (минимальная боль по ВАШ);
 - нормализацию стула (частоты и консистенции) у пациентов с СРК с диареей.
2. Закофальк хорошо переносится пациентами с СРК, нежелательных явлений не отмечено.
3. Полученные данные в отношении купирования болевого синдрома позволяют рекомендовать Закофальк в сочетании со спазмолитиками уже на старте терапии СРК, в первую очередь у пациентов с выраженным болевым синдромом (смешанный тип СРК). ■

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных синдромом раздраженного кишечника. 2013.
2. Ручкина И. Н. Синдром раздраженного кишечника. Дис. канд. мед. наук. М., 1996.
3. Mangel A., Northcutt A. Review article: the safety and efficacy of alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, in female irritable bowel syndrome patients // Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13 (Suppl. 2): 77–82.
4. Ford A. C., Talley N. J., Spiegel B. M. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and metaanalysis // BMJ. 2008, Nov 13; 337.
5. Макачук П. А., Халиф И. Л., Михайлова Т. Л., Головенко О. В. Динамика показателей вис-

- цераальной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 1. С. 45–51.
6. Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Kilkens T.O. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. 2009; 21 (9): 952–976.
 7. Banasiewicz T. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome // Colorectal Dis. 2013, Feb.
 8. Tarnowski W. et al. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome — preliminary report // Gastroenterol Prakt. 2011; 1.
 9. Scarpellini E. Efficacia del butirrato nel trattamento della variante diarroica della syndrome del colon irritable // Digestive and Liver Disease. 2007.
 10. Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий Врач. 2015. № 6. С. 60.
 11. Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Баркова Т.В., Кривобородова Н.А., Черемушкина Н.В. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015, № 5.
 12. <http://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf>.
 13. Шенгулин А.А. Римские критерии III синдрома раздраженного кишечника: что мы ожидали и что мы увидели? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 2. С. 63–68.
 14. Ruepert T., Quatero A., de Wit N. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // Cochrane Database Syst Rev. 2011. № 8. CD 003460.
 15. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis // Rev. Gastroenterol. Mex. 2012. Vol. 77, № 2. P. 82–90.
 16. Bijkerk C.J., Muris J.W., Knottnerus J.A., Hoes A.W., de Wit N.J. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome // Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 19, № 3. P. 245–251.
 17. Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W., Whorwell P.J., Knottnerus J.A., Hoes A.W. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial // Br. Med. J. 2009. Vol. 339. B3154.
 18. Wewers M.E., Lowe N.K. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena // Res. Nurs. Health. 1990.
 19. Ивашкин В.Т., Шенгулин А.А., Соловьева А.Д., Полуэктова Е.А., Белхушет С., Марданова О.А. Новые возможности патогенетического лечения синдрома раздраженного кишечника // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 6. С. 37–40.
 20. Wong J.M., de Souza R., Kendall C.W., Emam A., Jenkins D.J. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids // J Clin Gastroenterol. 2006; 40: 235–243.
 21. Pradeep Kannampalli, Reza Shaker, Jyoti N. Sengupta. Colonic Butyrate- algesic or analgesic? // Neurogastroenterol Motil. 2011; 23 (11): 975–979.
 22. Hamer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. 2008. Vol. 27. P. 104–119.
 23. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Результаты исследования эффективности пробиотиков и коррекции моторики кишечника у детей // Фарматека. 2014, № 2, с. 33–37.
 24. Pozuelo M. et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome // Sci. Rep. 2015, 5, 12693; doi: 10.1038/srep12693.
 25. Dorofeyev A.E., Kiriyan E.A., Vasilenko I.V., Rassokhina O.A., Elin A.F. Clinical, endoscopic and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome // Clinical and Experimental Gastroenterology. 2011; 4; 141–153.

МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипополипидемическим действием



- ✓ уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псилиум)
- ✓ лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие
- ✓ непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Реклама

Лекарственная аллергия:

классификация, лечение, профилактика

Е. В. Файзуллина¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Давыдов

ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье конкретизированы вопросы, связанные с особенностями клинической картины аллергии к лекарственным средствам, рассмотрены принципы терапии, представлен вариант формы статистического учета «Журнал регистрации больных с аллергией на лекарственные средства».

Ключевые слова: лекарственная аллергия, лекарственные средства, аллергическая реакция.

Abstract. The issues of the clinical symptoms of drug allergy were concretized in the article and, moreover, the method of statistical calculation with the help of «Registration log for the patients with drug allergy» was provided.

Keywords: drug allergy, medications, allergic reactions.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 11, 2015 г.

Наиболее частыми разновидностями аллергических фотозависимых токсикодермий являются лихеноидные (напоминающий красный плоский лишай) и экзематозные сыпи.

Для возникновения фотоаллергического дерматита требуется присутствие в коже вещества-фотосенсибилизатора и воздействие на нее солнечного света ультрафиолетового спектра от 2800 до 4500 нм или от 280 до 450 нм. Однако искусственный свет тоже может вызвать реакции. Фотосенсибилизирующими свойствами обладают многие лекарственные препараты: фенотиазиновые производные, сульфаниламиды, фенерган*, соединенные хромы, псорален*, эозин*, парааминобензойная и тиaproфеновая кислоты, гексахролафен* и гризеофульвин. В одних случаях лекарства и химические вещества (медикаменты) — сенсибилизаторы проникают через кожу, т.е. сенсибилизируют ее контактно, в других — перорально, парентеральным или ингаляционным путем. Реакции первого варианта обозначают как контактный фотоаллергический (лекарственный) дерматит, а второго — фото-

аллергические медикаментозные токсикодермии.

Клинические проявления контактного фотоаллергического дерматита сопровождается эритемой, отеком, везикулами и экзематозными поражениями. Для их возникновения характерны период сенсибилизации (2–3 недели), развитие у чувствительных людей, появление антител, провоцирующее облучение ультрафиолетовыми лучами.

Фототоксические дерматиты, в отличие от предыдущего, по механизму — псевдоаллергические реакции. Они возникают при первичном воздействии провоцирующих агентов уже через 4–6 ч после контакта с ними, когда под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 320 нм происходит неиммунологическое освобождение медиаторов, вызывающих гиперергическую воспалительную реакцию в виде дерматита. Причиной этих реакций служат сами фототоксические вещества (сульфаниламиды, хлорпромазин, салицилаты, фенотиазиновые средства, гризеофульвин, барбитураты, деготь) или продукты их метаболизма, а нередко — растения (борщевик, пастернак и др.). Эти дерматиты развиваются через несколько часов после контакта с агентом-индуктором в солнечную погоду у большинства людей.

В диагностике фотозависимых медикаментозных токсикодермий и дерматитов используются фотокожные пробы с системным введением или аппликацией препарата и дозированным УФ-облучением определенных участков кожи [18].

Лекарственный контактный аллергический дерматит (ЛКАД). Аминогликозиды (неомицин), парабенные эфиры, мертиолят и другие консерванты, а также бензокаин, добавляемые в различные кремы, приводят к возникновению этой формы дерматита [23, 25, 26].

Ланолин — основа мазей, и любые лекарства в их составе (антибиотики, салицилаты и др.) могут индуцировать дерматит у предрасположенных больных. Часто он возникает как вариант профессиональной аллергии у медицинских работников, фармацевтов и рабочих фармацевтических предприятий. Иногда сочетается с реакциями на красители [24].

В клинике ЛКАД различают острую, подострую и хроническую формы и легкое, средней степени тяжести и тяжелое течение.

Острая форма характеризуется развитием эритемы, отека, папулезной и везикулярной сыпи на участках кожи, контактировавших с аллергеном.

Локализация зависит от вида аллергена и условий контакта. На руках дерматит часто возникает в связи

¹ Контактная информация:
elenafs@mail.ru

* Препараты в РФ не зарегистрированы.

с профессией при контакте с лекарствами и латексными перчатками. Периорбитальный, мочек ушей и шеи наблюдается у женщин — при применении косметики и украшений из металла, особенно никеля, платины и др. Элементы сыпи часто полиморфны и включают эритему, отек, везикуляцию и даже мокнутие. Реакции нередко сочетаются с токсическими проявлениями, повышается температура, появляется головная боль, тошнота, на коже выступают везикулярные и буллезные элементы. Пузыри обычно рассасываются, однако могут инфицироваться, лопаться. Они имеют тенденцию к генерализации и вовлечению в процесс других органов и тканей, особенно если аллерген-лекарство дополнительно поступает перорально.

Хроническая форма ЛКАД формируется после длительного контакта с аллергеном, например, профессиональным, и обычно обозначается как профессиональная экзема. Развитие экзематозного ЛКАД отличается тем, что поражение распространяется за участками воздействия аллергена на кожу; отмечается мокнутие пораженной поверхности, выраженный зуд, затяжное течение даже после исключения контакта с аллергеном. Могут наблюдаться инфильтрация, утолщение и шелушение кожи, лихенификация, появление трещин и пигментации.

Подтверждением диагноза служит прекращение процесса после устранения подозреваемого аллергена. В ряде случаев используют диагностические аппликационные пробы, обычно в период ремиссии. Применяемые с этой целью вещества не должны оказывать неспецифического раздражающего действия.

Существуют наборы наиболее распространенных веществ — контактных аллергенов для постановки аппликационных проб. В них входит ланолин; 20% неомицин сульфат; 1% раствор фенилендиамин; 1% меркаптобензотиазол; 0,1% тимеросаль; 2% водный формальдегид; 1% этилендиаминдигидрохлорид; 1% эпоксидные и латексные резины; 2,5% сульфат никеля и другие.

Лабораторные тесты, выявляющие сенсibilизацию Т-клеток на аллерген (РПМЛ, бласттрансформация), обычно положительны, но антитела выявляются редко, потому что реакция обычно протекает по замедленному типу.

Дифференцируют ЛКАД от атипичного дерматита, микробных и микотических экзем и других дерматозов. В отличие от атопического дерматита он развивается лишь в местах контакта с аллергеном, зуд возникает вторично, после поражений кожи, отсутствует белый дермографизм и другие его признаки.

Для аллергических лекарственных токсикодермий характерны следующие разновидности сыпи.

Эритемы — нередкое проявление лекарственной аллергии. Они возникают в виде крупных гиперемизированных пятен. Могут предшествовать образованию буллезных элементов. В течение 2–3 дней, будучи яркоокрашенными и отечными, очаги эритемы начинают шелушиться.

Эритемы 9-го дня характеризуются поражениями кожи, возникающими на 8–10 сутки, чаще на 9-й день приема осарсола*, солей висмута, препаратов золота, ртути, реже антибиотиков, сульфаниламидов, барбитуратов, хинина и т. п. Появляется диффузная или крупнопятнистая эритема туловища, иногда лица и конечностей, сопровождается повышением температуры, иногда поражением внутренних органов: почек, печени. Возможны развитие агранулоцитоза, менингеальные проявления, артралгия.

Эритродермия — «синдром красного человека», тяжелый токсико-аллергический дерматоз, который сопровождается лихорадкой, поражением внутренних органов, лимфаденопатией. Возникает при лечении антибиотиками, сульфаниламидами, солями золота и другими препаратами. Отмечается резкая гиперемия и отек обширных участков кожного покрова, а при генерализованных вариантах охватывает все тело. Из-за отека дермы и подлежащей клетчатки кожу невозможно взять в складку. В стадии затихания процесса наблюдается сильное пластинчатое шелушение и зуд [22, 29].

Фиксированная токсикодермия — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, как правило, обусловленное медикаментами и отличающееся возникновением рецидивов в одном и том же месте. Рецидивы возникают обычно через 0,5–8 ч после повторного приема препарата. Предполагается генетическая предрасположенность.

Сыпь обычно представлена одним, реже несколькими ограниченными от окружающей кожи эритематозными пятнами. Для них характерен темно-красный, с синюшным оттенком цвет, так называемая «сульфаниламидная эритема». Размер очага может составлять от нескольких миллиметров до 10–20 см, его появление иногда сопровождается чувством жжения или зудом. В течение нескольких часов пятно может превратиться в папулу или бляшку. Дальнейшее прогрессирование может привести к образованию пузыря, а затем эрозии. Впоследствии на этом месте остается очаг гиперпигментации, более выраженной с каждым последующим рецидивом. Разрешение очагов происходит через несколько недель после отмены препарата.

Развитие фиксированной токсикодермии может зависеть от антитело-зависимого клеточно-опосредованного повреждения кератицитов.

Наиболее частой локализацией очагов является слизистая оболочка половых органов, особенно головка полового члена. Поражается также кожа (чаще на лице, гладкая кожа конечностей и туловища), слизистые оболочки полости рта, конъюнктивы. При распространенной (генерализованной) фиксированной токсикодермии рецидивы могут сопровождаться появлением очагов на новых местах [14].

Бромодерма и йододерма, галогендерма обычно развивается в первые две недели приема галогенсодержащих препаратов, йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов. Остро возникают крупные, сгруппированные гнойные угревые элементы, которые имеют склонность к слиянию в бляшки с крупнофестончатыми краями. Бляшки и опухолевидные инфильтраты покрыты кровянисто-гнойными корками, при снятии которых обнаруживаются очаги изъязвления с папилломатозными разрастаниями. Очаги поражения болезненны, легко кровоточат, бывают множественными, из многих мест обильно выделяется гной. Новые очаги могут возникать в течение длительного времени после отмены препарата.

Кроме опухолевидных изъязвляющихся очагов, при йодо- и бромодерме иногда появляются угревидные, пузырьные и геморрагические высыпания, в том числе на слизистой рта и на половых органах [14].

Крапивница часто сопровождается отеком Квинке, но может быть изолированной. Как форма АМТ она развивается через 1–2 недели после пер-

* Препарат в РФ не зарегистрированы.

Таблица 3

Препараты, вызывающие псевдоаллергическую крапивницу		
Фармакологическая группа	Препараты	Механизм действия
НПВС	Аспирин	Подавление циклооксигеназы и простагландинов, усиление синтеза лейкотриенов
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)	Каптоприл Эналаприл и другие	Нарушение метаболизма кининов
Блокаторы кальциевых каналов	Нифедипин Верапамил	Вазодилатация, изменение метаболизма
Другие	Опиатные анальгетики Симпатомиметики Миорелаксанты Ципрофлоксацин	Высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления тучными клетками

вичного введения препарата, при его повторном введении через 12–36 часов. Псевдоаллергические формы крапивницы проявляются в первые часы после приема препарата.

Считается, что крапивница может развиваться не только по IgE-зависимому (I), но и по иммунокомплексному (III) типу гиперчувствительности с выделением анифилатоксинов компонентов комплемента C4a и C5a. Псевдоаллергическая крапивница вызывается ограниченным числом препаратов и зависит от различных механизмов, активирующих медиаторы воспаления (табл. 3).

Аллергическая крапивница вызывается очень большим числом препаратов, чаще всего β-лактамами антибиотиками, является более опасной для пациента, поскольку при ней может одновременно развиваться отек языка и мягких тканей полости рта, бронхоспазм, гипотензия, анафилактический шок.

В связи с расширением сосудов, особенно посткапиллярных венул, и повышением их проницаемости под влиянием медиаторов наблюдается отек сосочкового слоя дермы и появление эритематозных высыпаний. Они выступают над поверхностью кожи и представляют собой волдыри диаметром от нескольких миллиметров до 10 см (гигантская крапивница). В начале болезни формируются волдыри розового или красного цвета, но по мере накопления экссудата и сдавления капилляров бледнеют. В центре их отечная жидкость может отслаивать эпидермис и образуется пузырь. В случае обратного развития элемента центр пузыря угасает и он приобретает кольцевидную форму (кольцевидная крапивница). При диapedезе эритроцитов экссудат может приобретать геморрагический характер, а на месте пузырей при их инволюции образуются пигментные пятна. Элементы

могут локализовываться и изолированно на лице, руках или туловище, но при прогрессирующем варианте постепенно возникают на свободных участках тела, приобретая генерализованный характер. Такой вариант иногда прогрессирует в токсикодермии типа синдромов Стивенса–Джонсона и Лайелла. Высыпания могут быть и на слизистых оболочках ротовой полости и желудочно-кишечного тракта.

Развитие аллергических крапивниц, как правило, обусловлено контактом больного с соответствующими аллергенами. Острая крапивница продолжается от нескольких часов до 3–4 суток. В случае продолжения процесса и появления новых элементов крапивница приобретает подострое течение.

Когда крапивница продолжается более 5–6 недель, ее считают хронической рецидивирующей. Она обычно поддерживается теми или другими аллергенами. Наряду с уртикарными возникают папулезные элементы, находящиеся на различных стадиях развития. Отмечается сильнейший зуд, и при расчесах могут появляться гнойничковые элементы. Сыпь становится полиморфной. Хроническая крапивница носит нередко длительный упорный характер и продолжается многие годы. Эффективность антигистаминных препаратов постепенно снижается, нередко на них и другие лекарства возникают аллергические реакции.

Аллергический отек Квинке часто сопровождает крапивницу, хотя может появляться и без нее. Он отличается тем, что отечная жидкость скапливается в более глубоких слоях кожи, пропитывая дерму и подкожную клетчатку и даже мышцы, и не распространяется на эпидермис. В течение нескольких минут образуется различных размеров бледный плотный и мало зудящий инфильтрат. При надавливании

на него не остается ямки. Он сохраняется несколько дней, после чего подвергается обратному развитию. Обычно он возникает в местах расположения рыхлой соединительной ткани, богатой тучными клетками: веки, губы, мошонка, слизистая рта, языка, гортани и др. Опасен отек гортани, так как может вызывать асфиксию. При его появлении отмечаются беспокойство, нарастающая осиплость голоса, кашель, затрудненное шумное стридорозное дыхание, цианоз кожи. В легких случаях отек умеренный и продолжается от часа до суток, после чего состояние улучшается. В тяжелых случаях отек распространяется на трахеальное дерево, присоединяется удушье, развивается асфиксия.

Отек Квинке может локализовываться в различных органах. При отеке слизистой желудочно-кишечного тракта иногда возникает кишечная непроходимость. Характерны тошнота и рвота, острые схваткообразные боли в животе, метеоризм, усиленная, а позже ослабленная перистальтика кишечника. Обратное развитие отмечается профузным поносом.

Крапивница и отек Квинке часто сопровождают другие, более тяжелые проявления аллергии, при сывороточном синдроме она сопровождается лихорадкой, выраженной артралгией, лимфаденопатией и протеинурией, развивается по иммунокомплексному механизму в ответ на введение некоторых препаратов, чаще пенициллинов, цефаклора и миноциклина [14].

Аллергические медикаментозные токсикодермии (АМТ), частично напоминающие другие дерматозы. В числе АМТ, не укладывающихся в картину токсико-дермического синдрома или другого заболевания, чаще встречается экзематозная, при которой элементы сыпи ничем не отличаются от таковых при экземе. Выделяют так называемый «синдром бабуина», когда в ответ

Таблица 4

Основные препараты, вызывающие буллезные АМТ и медикаментозные коллагенозы, псориаз и синдром Свита

Заболевания	Препараты
Пузырчатка	Каптоприл, пеницилламин, соли золота, пенициллины, цефалоспорины, нифедипин
Буллезный пемфигоид	Сульфаниламиды (сульфасалазин и др.), фуросемид, пенициллины, пеницилламин
Поздняя кожная порфирия	НПВС, фуросемид
Красная волчанка	Гидралазин, гризеофульвин, пероральные контрацептивы, психотропные средства
Дерматомиозит	Гидроксимочевина, НПВС, пеницилламин, карбамазепин, иммунизация вакциной БЦЖ
Псориаз	Противомаларийные средства, литий, клофелин, β-адреноблокаторы, НПВС
Синдром Свита	Гидралазин, миноциклин

на внутримышечную инъекцию в ягодичной области развивается экзематозная АМТ, с сыпью, симметрично расположенной и захватывающей ягодицы, реже локти, боковую поверхность шеи, подкрыльцовые впадины и периорбитальную область. Вызывают такие реакции сульфаниламиды (гипогликемические средства), аминофиллины, некоторые антибиотики.

К лимфатоидным АМТ относят сыпи, напоминающие лимфомы, т.е. медикаментозные псевдолимфомы. Клинический дифференциальный диагноз приходится проводить с грибковым микозом, кожной лимфоцитомой, фолликулярным муцинозом. Эту форму АМТ вызывают дифенин, антигистаминные средства (!) и бензодиазепины.

Под склеродермоидными АМТ понимают медикаментозные сыпи, напоминающие кожные проявления системной склеродермии или очаговую склеродермию. Последние, в частности, могут развиваться в местах инъекций таких препаратов, как кортикостероиды, витамин К, гепарин. Прочие очаговые сыпи наиболее часто вызывают бромкриптин, препараты лития, вальпроат натрия, системные — алкалоиды (препараты спорыньи).

Аллергические медикаментозные токсикодермии, полностью соответствующие известным дерматозам. К таковым относятся группы буллезных медикаментозных дерматозов, коллагенозов, а также красный волосистой лихай и синдром Свита. Клиническая и гистологическая картина данных разновидностей АМТ полностью соответствует идиопатическим формам заболеваний. Медикаменты, вызывающие эти сыпи, представлены в табл. 4.

В основе этих заболеваний лежат те же иммунологические процессы, что и при их идиопатических формах. Так, при медикаментозных буллезных дерматозах при прямой иммунофлюоресценции в коже обнаруживают анти-тела классов IgA и IgG, при красной

волчанке — иммунные комплексы, в крови — антинуклеарные антитела.

При введении больным в одно и то же место (обычно в ягодичную область) ряда медикаментов (пенициллин, стрептомицин, инсулин, витамин B₁₂ и др.) возникают местные аллергические осложнения типа *феномена Артюса—Сахарова*.

Начальные симптомы осложнения (зуд и гиперемия кожи вокруг места введения препарата, уплотнение в ягодичных областях и выраженная болезненность инъекций) появляются через 2–3 или даже 7–12 дней после начала терапии препаратом. Если своевременно не прекратить лечение, то инфильтраты увеличиваются в размерах, становятся резко болезненными. Отмечается гиперемия кожных покровов с последующим развитием местного некроза. Повышается температура тела до субфебрильных цифр. В мягких тканях формируется гранулема, склонная к абсцедированию и образованию свищей.

При типичном феномене Артюса—Сахарова различают две стадии: сосудистая, для которой необходимо только повреждающее действие комплекса антиген—антитело (в ее механизме участвуют процессы освобождения гистамина); клеточная пролиферативная стадия развития, для механизма которой характерно участие лимфоцитов крови (она развивается по типу аллергических реакций замедленного типа). Гиперемия кожи вокруг места инъекции может быть единственным симптомом феномена Артюса—Сахарова и служит первым сигналом к отмене препарата [14].

Подходы к лечению и профилактике лекарственной аллергии

Устранение возникших аллергических реакций требует индивидуального подхода. Наиболее эффективным способом лечения медикаментозной аллер-

гии является отмена препарата, который вызвал аллергическую реакцию. Как правило, необходимо отменить все ранее применявшиеся препараты, так как и в случаях кажущейся очевидности причины — реакции на непосредственно введенный препарат — возможно, что она являлась следствием ранее принятого внутрь препарата или введенного несколько дней назад. Поэтому оставляют только препараты, необходимые по жизненным показаниям (инсулин — больному диабетом и т. д.) [29, 30].

Лечение медикаментозной аллергии с клиническими проявлениями аллергических реакций I-го типа (анафилактический шок, крапивница) проводят согласно протоколам оказания медицинской помощи при этих заболеваниях [5].

Лечение МА с клиническими проявлениями аллергических реакций 2-го типа, что имеет течение преимущественно в виде гемопатий (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения), проводят после консультации врача-гематолога, согласно протоколам лечения этих заболеваний.

Лечение МА с клиническими проявлениями аллергических реакций 3-го типа (сывороточная болезнь, экзема, поражения циркулирующими иммунными комплексами внутренних органов, артюсоподобные реакции, васкулиты) проводят согласно протоколам лечения этих заболеваний, с введением системных глюкокортикостероидов, ингибиторов протеаз, по необходимости — плазмафеза и др.

Лечение МА с клиническими проявлениями аллергических реакций 4-го типа (контактный дерматит, фото-аллергический дерматит и др.) требует рекомендации дерматолога и лечения преимущественно с помощью глюкокортикостероидов в виде мазей и гелей.

Неотложная терапия острых и тяжелых проявлений медикаментозной

Таблица 5

Журнал учета непереносимости лекарственных средств пациентами лечебно-профилактического учреждения

№ п/п	ФИО пациента	Отделение	Диагноз	Лечебные мероприятия	Исход болезни

аллергии (анафилактический шок) включает следующие мероприятия.

Прекращение дальнейшего поступления в организм больного аллергена:

- 1) наложение жгута выше места инъекции на 25 мин (каждые 10 мин необходимо ослаблять жгут на 1–2 мин);
- 2) прикладывание к месту инъекции льда или грелки с холодной водой на 15 мин;
- 3) обкалывание места инъекции раствором адреналина 0,1% — 0,3–0,5 мл с 4–5 мл физиологического раствора;
- 4) при пероральном поступлении аллергена в организм — удаление аллергена (промывание желудка, введение сорбента), назначение слабительных и очистительных клизм.

Мероприятия, направленные на восстановление острых нарушений функции кровообращения и дыхания, включают:

- 1) подкожное введение 0,1% раствора адреналина в дозе 0,1–0,5 мл (при необходимости повторить введение через 20–40 мин под контролем уровня артериального давления);
- 2) при нестабильной гемодинамике, с непосредственной угрозой для жизни, внутривенное введение адреналина. При этом 1 мл 0,1% раствора адреналина растворяется в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводится с начальной скоростью 1 мкг/мин (1 мл в мин). При необходимости скорость введения может быть увеличена до 2–10 мкг/мин. Внутривенное введение адреналина проводится под контролем артериального давления.

Симптоматическая терапия:

- 1) коррекцию артериальной гипотонии и пополнение объема циркулирующей крови (ОЦК) проводят с помощью переливания солевых и коллоидных растворов (Дисоль 200,0; Хлосоль 200,0 и др.);
- 2) использование вазопрессорных аминов (допамин 400 мг на 500 мл 5% глюкозы, норадреналин 0,2–2 мл на 500 мл 5% раствора глюкозы, доза титруется до достижения уровня артериального давления выше 90 мм рт.

ст.) возможно только после пополнения объема циркулирующей крови;

- 3) при развитии бронхоспазма для его устранения показаны ингаляции β_2 -агонистами короткого действия;
- 4) при брадикардии возможно введение атропина в дозе 0,3–0,5 мг подкожно (при необходимости введение повторяют каждые 10 мин);
- 5) при наличии цианоза, диспноэ, сухих хрипов показана также терапия кислородом [20].

При легких острых проявлениях аллергии (например, локализованная крапивница, дерматит) проводится монотерапия антигистаминными препаратами I поколения (димедрол, пипольфен, супрастин, тавегил и др.), которые следует вводить с учетом их переносимости в прошлом и предпочтительнее парентерально (например, внутримышечно) с тем, чтобы быстрее получить и оценить эффект. При их предыдущем применении лучше использовать антигистаминные препараты второго и третьего поколения: цетиризин, лоратадин и др.

Если после этих мероприятий симптомы аллергии не исчезают, а даже имеют тенденцию к распространению, показано парентеральное введение глюкокортикостероидных гормонов в средних дозах (60 мг преднизолона, 4–6 мг дексаметазона), а при необходимости и в больших дозах (90–150 мг преднизолона, 8 мг дексаметазона внутримышечно или внутривенно капельно на физиологическом растворе или 5% растворе глюкозы). Следует помнить, что единственным средством, позволяющим остановить аллергическую реакцию, на сегодняшний день являются глюкокортикостероиды. Поэтому применять их следует как можно раньше, чтобы предупредить генерализацию аллергии.

Основой терапии тяжелых проявлений аллергии (синдром Лайелла и др.) являются высокие дозы ГКС (100–200 мг преднизолона, суточная доза до 2000 мг). Инъекции их не реже чем через 4–6 ч. Лечение дополнительно включает дезинтоксикацию (инфузионную терапию, плазмоферез, гемосорбцию), восполнение гемоди-

намики, кислотно-щелочного равновесия, баланса электролитов. Кроме того, показано применение ингибиторов протеаз, кининов и комплемента. Используют аминаокапроновую кислоту (ингибирует плазминоген, комплемент), контрикал (ингибирует калликреин и др.), по показаниям гемостаза — гепарин (антикоагулянт, ингибитор комплемента).

Специфическая гипосенсибилизация или специфическая иммунотерапия (СИТ) заключается во введении в организм больного возрастающих доз аллергенов с целью снизить к ним чувствительность. СИТ обеспечивает появление блокирующих IgG, связывающих аллергены, а также снижение уровня специфических IgE. Применять СИТ лекарственными аллергенами обычно не рекомендуется [27].

У больных с лекарственной аллергией нередко бывает пищевая аллергия. Поэтому им необходима основная гипоаллергенная диета, в которой ограничиваются углеводы и исключаются все продукты крайних вкусовых ощущений (соленое, кислое, горькое, сладкое), а также копчености и специи и др. Показано обильное питье воды и чая, но не сложных окрашенных напитков из-за возможной аллергии к красителям.

Профилактика лекарственной аллергии заключается в мероприятиях индивидуального и общего порядка.

Индивидуальные мероприятия профилактики лекарственной аллергии должны осуществляться непосредственно лицами, которые принимают лекарственные средства, т.е. самими пациентами. Больные должны понимать всю опасность приема медикаментов, особенно бесконтрольного приема, и придерживаться определенных мер предотвращения осложнений фармакотерапии. К профилактическим рекомендациям индивидуального порядка относятся: ведение индивидуального листа (дневника) учета принимаемых препаратов, учет переносимости лекарств, применяемых внутрь и наносимых на поверхность кожи.

Мероприятия общего порядка включают борьбу с полипрагмазией среди врачей-интернов и ординаторов медицинских вузов, повышение качества лекарственных средств, организация в учреждениях здравоохранения методов раннего выявления и профилактики медикаментозной аллергии, тщательный учет всех случаев медикаментозной аллергии среди пациентов, проведение разъяснительной работы среди населения.

К существенным мерам общественной профилактики возникновения медикаментозной аллергии среди населения следует отнести изменение порядка назначения лекарственных средств в амбулаторных и стационарных учреждениях и тщательное обследование больных перед проведением фармакотерапии и др.

Создание систематизированного учета индивидуальной непереносимости больными лекарственных средств в условиях процедурного кабинета стационаров и поликлиник на территории страны на электронных и бумажных носителях во многом будет способствовать улучшению регистрации заболевших лиц, а централизованная база данных — предотвращению летальности среди населения. Пример рекомендуемой регистрационной формы учета непереносимости лекарственных средств пациентами лечебно-профилактического учреждения представлен в табл. 5.

Разрабатываемая система рекомендаций организационного характера позволит улучшить систему регистрации заболевших лекарственной аллергией, профилактические мероприятия уменьшат потенциальные риски возникновения медикаментозной аллергии среди населения. ■

Литература

1. Адо А. Д. О механизмах лекарственной аллергии. М.: Медицина, 1970. 240 с.
2. Васильев Н. В., Волянский Ю. Л., Адо В. А. и др. Многоликая аллергия // Провизор. 1998. № 8. С. 53–55.
3. Герасимова М. М. Патология нервной системы при аллергических васкулитах. Н. Новгород, 1992. 174 с.
4. Герасимова М. М. Лекарственная аллергия и поражение нервной системы // Оригинальные исследования. 1998. С. 48–51.
5. Дерматовенерология, 2010 / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс, 2010. 428 с. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов.
6. Зупанец И. А., Бездетко Н. В., Семенов А. Н. Фармацевтическая опска: лечение симптомов аллергии // Провизор. 2002. № 23.
7. Каламкарян А. А., Самсонов В. А. О многоформной экссудативной эритеме, синдроме Стивенса—Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе и их взаимоотношениях // Вестн. дерматол. 1980. № 3. С. 36–42.
8. Королев Ю. Ф. К вопросу о многоформной экссудативной эритеме, синдромах Стивенса—Джонсона и Лайелла и их взаимосвязь // Вестн. дерматол. 1981. № 8. С. 44–46.
9. Кочергин Н. Г., Иванов О. Л. Кожный синдром лекарственной болезни // Терап. архив. 2005. № 1. С. 80–81.
10. Ландышев Ю. С., Доровских В. А. Лекарственная аллергия. М.: Нордмедиздат, 2010. С. 6–13.
11. Леви Дж. Х. Анафилактические реакции при анестезии и интенсивной терапии: Пер. с англ. М.: Медицина, 1990. 176 с.
12. Лопатин А. С. О проблеме побочного действия лекарств // Терап. архив. 1992. № 10. С. 6–8.
13. Новиков Д. К., Сергеев Ю. В., Новиков П. Д. Лекарственная аллергия. М.: Национальная академия микологии. 2001. 330 с.
14. Новиков П. Д., Новиков Д. К. Механизмы аллергии на лекарства-гаптены. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. № 4. С. 48–64.
15. Патофизиология / Под ред. В. Ю. Шанина. СПб: Элби-СПб, 2005. 639 с.
16. Паттерсон Р. и др. Аллергические болезни. Диагностика и лечение. 2000. 733 с.
17. Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомасова А. В. Аллергические заболевания. М.: Медицина. 1991. 377 с.
18. Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомасова А. В. Аллергические заболевания. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Триада-Х, 1999. 470 с.
19. Реакции немедленного типа при анестезии / Пер. с англ. под ред. Дж. Уоткинса, С. Дж. Леви. М.: Медицина, 1991. 152 с.
20. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. СанПин 2.1.2.2631–10.
21. Семенова Е. И. Системные васкулиты. М.: Медицина, 1988. 237 с.
22. Aberer W., Bircher A., Romano A., Blanca M., Campi P., Fernandez J. et al, for ENDA, the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: General considerations // Allergy. 2003; 58: 854–863.
23. Chiriac A. M., Demoly P. Multiple drug hypersensitivity syndrome // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013; 13: 323–329.
24. Masson P., Merot F. Contact allergy to D and C yellow 11 (quinoleic dye C14700) // Allergologie. 1995, 18, 10: 471–474.
25. Ongena K., Matthieu L., Constandt L., Van Hecke E. Contact allergy to resorcinol monobenzoate // Dermatology. 1998. 196, № 4. 480–411.
26. Osawa J., Kitamura K. et al. A probable role for vaccines containing thimerosal in thimerosal hypersensitivity // Contact Dermatitis. 1991. Vol. 71. 471–478.
27. Tan E., Grattan C. Drug-induced urticarial // Expert Opin Drug Saf. 2004, 3: 471.
28. Thong B. Y., Tan T. C. Epidemiology and risk factors for drug allergy // Br J Clin Pharmacol. 2011; 71: 684–700.
29. Wolf R. et al. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions // Clin Dermatol. 2005, 23: 171.
30. Wolfram Sterry et al. Dermatology. Handbooks, manuals. 2006. 754 p.

AND
Эй энд Ди, Япония



Ингаляция — это быстрый, эффективный и точный способ доставки лекарств в органы дыхания!



РЕКЛАМА

A&D CN-231

**НАДЕЖНЫЙ
компрессорный ингалятор
для ВСЕЙ СЕМЬИ**



Для лечения и профилактики острых и хронических заболеваний дыхательных путей



Для всей семьи: взрослая и детская маски в комплекте



Простой в использовании: легкое управление одной кнопкой



Надежный: 5 лет гарантии на основной блок в корпусе

• Прибор произведен в соответствии с Европейским стандартом EN13544-1.

БЫСТРО. ЛЕГКО. КАЧЕСТВЕННО.

Бесплатный телефон горячей линии Эй энд Ди РУС
8 800 200-03-80 | www.and-rus.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

СПРАШИВАЙТЕ
В АПТЕКАХ

Сепсис в практике инфекциониста

Ю. Я. Венгеров*, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Нагибина*,¹, кандидат медицинских наук

А. П. Угринова*

А. П. Сафонова**

С. В. Матосова**

Т. С. Свистунова***, кандидат медицинских наук

О. Ю. Шипулина**

Т. М. Коваленко***

Т. Н. Молотилова***

Д. В. Чернышов***

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

** ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

*** ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва

Резюме. Проведен критический анализ положений «консенсуса» по сепсису 1991 г., а также анализ диагностической ценности различных методов диагностики (прокальцитониновый тест, бактериологический метод, ПЦР). Обсуждена тактика антибактериальной терапии и других методов лечения сепсиса.

Ключевые слова: консенсус, сепсис, защитные механизмы, патогенез, бактериемия, клинические и лабораторные критерии, инфекционные болезни, антибактериальная терапия.

Abstract. Critical analysis of the provisions of the «Consensus» on sepsis 1991 was conducted. The analysis of the diagnostic value of different methods of diagnostics (procalcitonin test, bacteriological method, PCR) was conducted. Tactics of antibacterial therapy and other methods of sepsis treatment were discussed.

Keywords: consensus, sepsis, protective mechanisms, pathogenesis, bacteremia, clinical and laboratory criteria, infectious diseases, antibacterial therapy.

Проблема сепсиса актуальна в связи с тенденцией к росту заболеваемости, трудностями диагностики и высокой летальностью [1–11]. В течение XIX–XX веков сформировались достаточно обоснованные представления о сепсисе как самостоятельной бактериальной инфекционной болезни, развивающейся на фоне нарушений специфических защитных антибактериальных систем защиты организма, которая характеризуется бактериемией, формированием в большинстве случаев септических очагов и прогрессивным ациклическим течением болезни с фатальным исходом. В США состоялась согласительная конференция «консенсус» по диагностике сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, основанной на критериях, предложенных R. Bone в 1991 г., и руководствах SSC 2004, 2008, 2012 гг. [1–5], на которой постулировано совершенно новое определение понятия «сепсис»,

новые положения о его этиологии, патогенезе, клинических и лабораторных критериях его диагностики. Эти опорные положения создают реальные проблемы для практикующих врачей прежде всего в плане диагностики. Спорность «постулатов» консенсуса в значительной степени обусловлена тем, что они были сформулированы пульмонологами и специалистами по интенсивной терапии без участия иммунологов, патоморфологов, представителей большинства клинических дисциплин, сталкивающихся с данной проблемой в практике (педиатры, инфекционисты и т. д.). Согласно консенсусу, сепсис определяется как синдром системной воспалительной реакции (ССВР) в ответ на инфекцию, вызванную бактериями, вирусами и грибами (в некоторых публикациях и простейшими). Наличие очага инфекции и ССВР, критерии которого очень просты: 1) температура тела $\geq 38,0^\circ\text{C}$ или $\leq 36,0^\circ\text{C}$; 2) частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 90 в минуту; 3) Частота дыхательных движений (ЧДД) > 20 в минуту или $P_a\text{CO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.;

4) количество лейкоцитов $\geq 12 \times 10^9/\text{мл}$, или $\leq 4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелые $> 10\%$. Причем для постановки предварительного диагноза достаточно двух критериев из четырех. Поскольку бактериемия необязательна, по мнению сторонников новых концепций, основным лабораторным тестом является уровень прокальцитонина (выше 10 ед.). Таким образом, согласно новой концепции сепсис не является самостоятельной нозологией, а синдромом. ССВР является неспецифической защитной реакцией и наблюдается при гемато-, онкологических, аутоиммунных заболеваниях, в частности, системных заболеваниях соединительной ткани и других заболеваниях. В то время как при инфекционных заболеваниях основу защиты организма составляют специфические факторы защиты: фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет. Что касается возбудителей сепсиса, то реальный анализ его этиологической структуры свидетельствует, что доминирующую роль играют условно-патогенные грамположительные и грамотрицательные бактерии, которые входят в состав нор-

¹ Контактная информация:
infektor03@gmail.com

мальной флоры наружных покровов: плазмокоагулирующий стафилококк, пневмококк, β -гемолитический стрептококк, кишечная палочка, клебсиелла, синегнойная палочка и протей. Значительно реже, на фоне тяжелой патологии (лучевая, ожоговая болезнь, терминальное состояние), сепсис могут вызвать и сапрофиты: эпидермальный стафилококк, бактероиды и другие. Также редко сепсис вызывается патогенной флорой: сальмонеллами, иерсиниями, легионеллой, возбудителями чумы и сибирской язвы при аэрогенном заражении и возбудителем сапа [6–14]. Наиболее частым возбудителем сепсиса является менингококк, вызывающий молниеносный менингококковый сепсис (фульминантная менингококкемия) [15–17]. Наблюдается у 5–10% госпитализированных больных менингококковой инфекцией. Что же общего между возбудителями сепсиса при всех их морфологических и биологических различиях? Все они являются внеклеточными паразитами и способны поражать различные органы и ткани, вызывая гнойное воспаление, т. е. являются возбудителями гнойно-септических заболеваний. В отличие от них внутриклеточные паразиты — бактерии и вирусы обладают четким тканевым тропизмом и вызывают серозное воспаление. Например, риккетсии вызывают генерализованный васкулит, вирусы гепатитов поражают гепатоциты, вирус гриппа — цилиндрический эпителий верхних дыхательных путей и т. д., т. е. не могут быть возбудителями сепсиса. Возбудители сепсиса при локальных инфекциях и начальном этапе сепсиса стимулируют фагоцитоз, иммунные реакции, т. е. специфические факторы защиты системной воспалительной реакции (СВР) при сепсисе направлены на активацию специфических факторов защиты. Важно подчеркнуть, что местный воспалительный процесс всегда носит гнойный или гнойно-геморрагический характер, причем характерно преобладание некротических процессов, деструкция тканей и органов при слабой выраженности клеточно-пролиферативных процессов, инфильтрации тканей. Эта особенность имеет важнейшее значение в патогенезе сепсиса, т. к. в отличие от локальных нагноительных процессов при сепсисе воспалительный инфильтрат не препятствует поступлению возбудителя в кровь и дальнейшей его диссеминации. Важно также отметить, что все возбудители сепсиса являются аэробами, поэтому при локальной анаэробной инфекции

(например, раневой гангрене) клостридии поступают в кровь, но размножаться не могут, хотя клиническая картина схожа с сепсисом: гипертермия, нейротоксикоз, острая почечная недостаточность, шок, что обусловлено действием токсинов клостридий. Анаэробный сепсис развивается вторично, при присоединении бактериального, чаще стафилококкового сепсиса, формирования деструктивных септических очагов, что было доказано еще во времена Великой Отечественной войны [12, 18, 19]. В последние годы мы наблюдали три подобных случая: на аутопсии у трех умерших пациентов обнаружена обильная стафилококковая флора (стафилококковый сепсис), на фоне которой развился вторичный клостридиозный сепсис. Что касается грибов, то следует подчеркнуть, что патогенные грибы не содержат компонентов, инициирующих ССВР, поэтому генерализованные микозы не сопровождаются ССВ, который развивается только при присоединении бактериальной флоры. Так, у больных ВИЧ-инфекцией кандидозная фунгемия может протекать длительно бессимптомно, но в то же время в ряде случаев развивается картина сепсиса, однако на аутопсии выявляется сочетание бактериального сепсиса и кандидоза, так что возможность чистого кандидозного сепсиса является спорной. Таким образом, представленная «консенсусом» и дальнейшими публикациями [1–5] концепция об этиологии сепсиса является неверной. Что касается клинических критериев ССВР, то они также не состоятельны. Мы проанализировали с этих позиций 168 больных, поступивших с подозрением на сепсис. Причем два и более критериев сепсиса обнаружены у 66,7% больных, у которых диагноз сепсиса не подтвержден (66 больных), и у 97,6% больных сепсисом (42 больных). Средняя частота положительных критериев у больных сепсисом составила $3,0 \pm 0,93$, у больных контрольной группы $2,0 \pm 1,15$, т. е. различия не достоверны ($p > 0,05$). Как говорилось выше, сепсис не имеет этиологической специфики. Что же позволяет его рассматривать не как синдром, а как самостоятельную нозоформу? Ответ известен давно — реакция макроорганизма. Недаром ведущие клиницисты рассматривали сепсис как болезнь, обусловленную состоянием макроорганизма [6–9]. Основу патогенеза сепсиса по нашим наблюдениям представляет бактериемия, которая в отличие от всех бактериемических инфекций является

неконтролируемой защитными системами организма. Неэффективность систем защиты при бактериемии обусловлена предшествующей патологией, приводящей к подавлению фагоцитоза, иммуногенеза. В этих случаях, например при ВИЧ-инфекции, сепсис с наличием септических очагов (эндокардит, пневмония, менингит) развивается при уровне бактериемии $1 \times 10^2 - 1 \times 10^5$ (по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Причем септический шок, как правило, не наблюдается. В то время как при молниеносном менингококковом сепсисе уровень бактериемии составляет $1 \times 10^7 - 1 \times 10^8$, т. е. на несколько порядков выше. При такой высокой бактериемии течение сепсиса осложняется инфекционно-токсическим шоком (ИТШ), полиорганной недостаточностью и высокой летальностью. В этих случаях септические очаги не успевают сформироваться и есть только их предвестник — скопление возбудителя в сосудах микроциркуляторного русла. В этом плане представляют интерес два наших наблюдения.

1. Не страдавший какой-либо патологией мужчина 32 лет заболевает острым респираторным заболеванием, на этом фоне получает физическую травму. Через несколько часов у него появляется потрясающий озноб, гипертермия, затем резкое падение артериального давления, и больной госпитализируется в стационар в состоянии некупируемого шока. На аутопсии макроскопически какой-либо патологии не выявлено. При гистологическом исследовании в сосудах микроциркуляторного русла печени, селезенки, почек, легких обнаружены скопления стафилококка.
2. Девушка 15 лет, после кратковременной гипертермии поступила в стационар в состоянии некупируемого шока. На аутопсии обнаружена перфорация матки после внебольничного аборта, с незначительной местной воспалительной реакцией. При гистологическом исследовании, также как и в первом примере, обнаружены скопления стафилококка в сосудах микроциркуляторного русла.

Таким образом, сепсис протекает по-разному у лиц с отягощенным и неотягощенным преморбидным фоном, поэтому патогенез и танатогенез у этих двух групп больных принципиально различается и предложенная консенсусом концепция развития сепсиса (ССВР → сепсис → тяжелый сепсис → септический шок → рефрактерный септический шок → полиорганная недостаточность)



не состоятельна, поэтому мы предлагаем свою концепцию генеза сепсиса (рис.) в зависимости от преморбидного фона.

Следует отметить, что в первом случае формируется «шоковые» органы, во втором — гнойные, септические очаги. Конечно, между этими крайними позициями существуют и промежуточные, что и определяет многообразие клинических проявлений сепсиса. Важно еще раз подчеркнуть, что специфику, определяющую нозологическую самостоятельность сепсиса, составляет неконтролируемая системами защиты бактериемия. Клиническая диагностика сепсиса не может ограничиваться малоэффективными критериями СВР. Имеет значение анамнез, предшествующий фон, наличие первичного очага, входных ворот, но главное — сочетание септического синдрома и полиорганных поражений. Септический синдром включает высокую неправильную лихорадку с большими (более 2 °C) колебаниями уровня температуры, которая сопровождается при повышении выраженным ознобом, при снижении — обильным потоотделением, резко выраженной интоксикацией, которая проявляется миастенией (больной даже при нормальной температуре сохраняет горизонтальное положение), анорексией, бессонницей, заторможенностью, бредом, неадекватной тахикардией, артериальной гипотензией, одышкой. Характерным проявлением септического синдрома является увеличение печени и селезенки. Среди органных

поражений чаще всего наблюдаются: гнойничковые и геморрагические высыпания на коже, артриты и полиартриты, полисегментарная пневмония, эндокардит с поражением 2–4 клапанов, формированием абсцессов. Поражение почек различного характера является постоянным проявлением сепсиса. Из неспецифических тестов имеет диагностическое и прогностическое значение картина крови. В течение нескольких дней болезни развивается гипохромная анемия. При развитии ИТШ и остром сепсисе наблюдается тромбоцитопения — количество тромбоцитов менее 20 тыс. в мкл прогностически неблагоприятно. При бурном течении сепсиса, особенно вызванном грамотрицательной флорой, возможна лейкопения. При неосложненном течении — нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ. Следует обращать внимание на абсолютное количество лимфоцитов. При его снижении ниже 1000 в мкл необходима иммунологическая поддержка. Снижение общего уровня белка, особенно альбумина, требует коррекции. Для оценки состояния почек необходим постоянный контроль уровня креатинина. Наличие лактат-ацидоза более 5 ммоль/л при отсутствии шока указывает на сохранение возбудителями биологической активности.

В настоящее время в лабораторном подтверждении диагноза наибольшее значение предается уровню прокальцитонина. Действительно, прокальцито-

ниновый тест у больных сепсисом, подтвержденным выделением гемокультуры и/или ПЦР, был положительным у 86,7% больных (10 и более нг/л). У больных с тяжелым течением инфекции, при отрицательных результатах бактериологического исследования и ПЦР прокальцитонин тест был положительным у 43,7% больных. Полученные данные позволяют рассматривать этот тест как критерий тяжести инфекционного процесса. При эффективной антибактериальной терапии уровень прокальцитонина в течение 2–3 суток резко снижается, что позволяет его использовать как надежный критерий эффективности антибактериальной терапии. Для лабораторного подтверждения диагноза сепсиса мы по-прежнему, прежде всего, придаем значение выделению гемокультуры возбудителя, что позволяет определить чувствительность возбудителя к антимикробным препаратам, а также проводить мониторинг динамики чувствительности возбудителя. Недостатками метода являются: отрицательный результат при начатой антибактериальной терапии, возможность экзогенного загрязнения, возможность транзиторной бактериемии. Для повышения эффективности бактериологического метода следует исследовать содержимое гнойных очагов (содержание пустул, пунктата гнойных очагов, спинномозговой жидкости, мочи, мокроты и т.д.). Важнейшую роль в подтверждении диагноза сепсиса имеет ПЦР, которая обладает 100% специфичностью, позволяет определить интенсивность бактериемии (микробную нагрузку), получить положительный результат в первые 1–2 суток лечения антибиотиками. Отрицательный результат ПЦР при выделении гемокультуры свидетельствует об экзогенном загрязнении. При обследовании 40 ВИЧ-инфицированных больных со стафилококковым сепсисом мы во всех случаях получили положительный результат ПЦР, причем микробная нагрузка варьировала от 8×10^2 до $1,38 \times 10^5$.

Лечение сепсиса должно быть комплексным и включать антибактериальную, детоксикационную терапию, иммунотерапию, интенсивную терапию и реанимацию, нутритивную поддержку, по показаниям — хирургическое вмешательство, профилактику и лечение дисбиоза.

Подробные рекомендации по антибактериальной терапии даны в практических руководствах по сепсису [20, 21]. Следует остановиться только на отдель-

ных аспектах проблемы. Во-первых, антибактериальная терапия должна проводиться поэтапно. Целью первого этапа является купирование бактериемии, что достигается постоянным поддерживанием высоких концентраций препарата в крови (минимальные промежутки между введением разовых доз препарата или непрерывное капельное введение). После купирования бактериемии стоит задача эрадикации возбудителя из септических очагов, где его биодоступность значительно ниже (воспалительный инфильтрат, биопленка на поверхности колонии возбудителя), поэтому интервалы между введением препарата и разовые дозы следует максимально увеличить [6]. При этом в крови достигаются пиковые концентрации препарата и происходит его пассаж в септический очаг. В качестве этиотропного средства не следует забывать о бактериофагах (стафилококковый, пиофаг и другие). Особенно эффективно применение индивидуальных фагов, полученных против культуры возбудителя, выделенной у больного. Важно то, что бактериофаги не обладают побочным действием и не имеют противопоказаний для применения. Иммунотерапия включает специфические (антистафилококковый иммуноглобулин) и неспецифические иммуноглобулины. При этом следует иметь в виду, что большинство препаратов иммуноглобулинов содержат IgG, которые обладают преимущественно протективным действием. Кроме того, они при избыточном введении блокируют рецепторы иммунокомпетентных клеток и подавляют продукцию собственных антител, обладающих большей овидностью к возбудителю. Эффективен только пентаглобин и его аналоги, в меньшей степени нормальный человеческий иммуноглобулин, которые содержат IgM. Важное значение имеет детоксикация, особенно экстракорпоральная. Наиболее эффективна ультрафильтрация плазмы. Хирургическая санация доступных септических очагов является важным звеном в комплексном лечении сепсиса, хотя не гарантирует полного эффекта. Методы интенсивной терапии, искусственная вентиляция легких снижают летальность при наиболее тяжелой молниеносной форме сепсиса. Интенсивность катаболических процессов, невозможность или малая эффективность, из-за ферментативной недостаточности энтерального питания, требуют полноценного парентерального питания с использованием расчетных доз белковых, аминокислотных, липидных, углеводных растворов, витаминов. Массивная антибактериальная

терапия вместе с нарушениями питания приводит к развитию тяжелого дисбиоза кишечника и требует применения с первых дней лечения пробиотиков, не подверженных действию антибактериальных препаратов.

Рациональная комплексная терапия сепсиса приводит к резкому снижению летальности, хотя она остается достаточно высокой (10–20% и выше) [24–26].

Приведенные сведения свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения всех аспектов проблемы сепсиса, особенно патогенеза, диагностики и лечения. ■

Литература

1. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis // *Chest*. 1992. Vol. 101. P. 1644–1655.
2. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit Care Med*. 2003. Vol. 31. P. 1250–1256.
3. Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med*. 2004. Vol. 32. P. 858–873.
4. Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008 // *Crit Care Med*. 2008. Vol. 36. P. 296–327.
5. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 // *Crit Care Med*. 2013. Vol. 41. P. 580–637.
6. Венгеров Ю. Я. Сепсис. В кн.: Лекции по инфекционным болезням/Юшук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Переизд., испр. М., 2008. С. 478–500.
7. Бочоришвили В. Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. Тбилиси: Мецниереба, 1988. 807 с.
8. Gamaguchi T., Hirakata Y., Isumikawa K. et al. Prolonged survival of mice with *Ps. aeruginosa* — induced sepsis by IL-12 modulator of IL-10 and interferon-gamma // *I. Med. Microbiol*. 2000. Vol. 49. № 8. P. 701–707.
9. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб: Диалект, 2008. 296 с.
10. Нагибина М. В., Тишкевич О. А., Кадышев В. А. и др. Редкий случай генерализованного легионеллеза в практике инфекциониста // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012, № 5, с. 54–57.
11. Покровский В. И., Черкасский Б. Л. Сибирская язва // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002, № 2, с. 57–60.
12. Нагибина М. В., Венгеров Ю. Я., Тишкевич О. А. и др. Нетравматическая анаэробная газовая

инфекция в современных условиях // *Хирургия*. 2013, № 2, с. 43–48.

13. Cohen I. Патологические процессы при грамм (–) сепсисе // *Сепсис и антибактериальная терапия*. Киев: Нора-принт, 1997. С. 8–11. Proceedings of satellite symposium held March 26, 1995, in Vienna, Austria, in conjunction with the 7 th European Congress of Clinical Microbiology and infections Diseases, P. 4–7.
14. Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M. E., Dai E., Song Y., Guo Z., Pourcel C., Dentovskaya S. V., Anisimov A. P., Yang R., Vergnaud G. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci // *PLoS One*. 2009, Jun 22; 4 (6): e6000.
15. Шляпников С. А. Проблемы классификации, диагностики и лечения сепсиса // *Инфекции и антимикробная терапия* // 2002, т 4, № 1, с. 18–23.
16. Миронов К. О., Шинулин Г. А., Королева И. С., Платонов А. Е. Генотипирование *Neisseria meningitidis* // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009, № 4, 18–21.
17. Ребенок Ж. А. Менингококковая инфекция — инфекционно-токсический шок: пенициллин или левомицетин? // *Рецепт*. 2003, приложение, изданное к V съезду инфекционистов Беларуси. С. 113–118.
18. Аранов Д. А. Анаэробная газовая инфекция. М., 1972. С. 216.
19. Богомолов Б. П., Ефимов Л. Л., Девяткин А. В. и др. Эндогенная анаэробная инфекция / 1-й Всероссийский Ежегодный конгресс по инфекционным болезням. М., 2009. С. 30.
20. Яковлев С. В., Сидоренко С. В., Зайцев А. А., Белобородов В. Б. Антимикробная терапия сепсиса // *Инфекции в хирургии*. 2004, т. 2, № 2, с. 23–33.
21. Савельев В. С., Гельфанд Б. П. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция, лечение. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. 360 с.
22. Аверьянов А. В., Гельфанд Б. П. Сепсис: состояние проблемы и перспективы // *Анналы хир*. 2010, № 5, с. 5–9.
23. Гучев И. А., Ключков О. И. Оптимизация терапии сепсиса // *Воен. мед. журн*. 2003, № 9, с. 23–30.
24. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб: Диалект, 2008. 296 с.
25. Cheung W. K., Chau L. S., Mak I. I., Wong M. Y., Wong S. L., Tiwari A. F. Bifidobacterium breve Sepsis in Ch Id with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia // *Intensive Crit Care Nurs*. 2015, Aug 17, pii: S0964–3397.
26. Kuiper J. W., Groeneveld A. B., Haitzma J. J., Smeding L., Begieneman M. P., Jothly S., Vaschetto R., Plötz F. B. Soluble adhesion molecules as markers for sepsis and the potential pathophysiological discrepancy in neonates, children and adults // *BMC Nephrol*. 2014, Jul 29, 15, 126. doi: 10.1186/1471–2369–15–126.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Оценка функционального состояния плода	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	08.12–21.12	0,5 мес
Андрологические аспекты репродуктивного здоровья супружеской пары	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Москва	Акушеры-гинекологи	10.12–23.12	0,5 мес
Вирусология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра инфектологии и вирусологии, Москва	Вирусологи, эпидемиологи, инфекционисты	21.01–17.02.2016	1 мес
Вирусология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра инфектологии и вирусологии, Москва	Вирусологи, эпидемиологи, инфекционисты	21.01–28.04.2016	3,5 мес
Вирусные гепатиты	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии л/ф, Москва	Инфекционисты, врачи лечебных специальностей, стоматологи	07.12–19.12	0,5 мес
Нейростоматологические заболевания и синдромы (нейростоматология)	МГМСУ, кафедра нервных болезней с/ф, Москва	Стоматологи, врачи лечебных специальностей	26.01–10.03	2,5 мес
Клиника и терапия эндогенных заболеваний	МГМСУ, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО, Москва	Психиатры	08.12–21.12	1 мес
Анестезиология и реаниматология (сертификационный цикл)	МГМСУ, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	30.11–25.12	1 мес
Интенсивная терапия в педиатрии	МГМСУ, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	23.11–18.12	1 мес
Избранные вопросы раннего выявления, диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза легких	МГМСУ, кафедра фтизиатрии и пульмонологии л/ф, Москва	Педиатры, терапевты	15.12–28.12	0,5 мес
Экспертиза временной нетрудоспособности	РМАПО, кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы, Москва	Врачи лечебных специальностей	08.12–21.12	0,5 мес
Экспертиза временной нетрудоспособности	РМАПО, кафедра медицинской экспертизы, Москва	Главные врачи, зам. главных врачей, зав. отделениями, врачи лечебных специальностей	07.12–19.12	0,5 мес

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ЯНВАРЬ X ЮБИЛЕЙНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

19–22 января, Москва, Рэдиссон Славянская
Гостиница и Деловой Центр (пл. Европы, 2)
МЕДИ Экспо
Тел.: (495) 721-8866
www.reproductive-congress.ru

ФЕВРАЛЬ ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 12-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

5–6 февраля, Москва, Кутузовский проспект,
2/1, стр.1, конгресс парк гостиницы
«Рэдиссон Роял».
www.veinconference.paininfo.ru

ХІХ КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

12–14 февраля, Москва, ЦМТ,
Краснопресненская набережная, д. 12
Союз педиатров России
Тел.: (499) 134-1308
www.pediatr-russia.ru

МАРТ ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ-2016

24 марта
Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28
Кафедра психиатрии, психотерапии
и психосоматической патологии РНИМУ
Тел.: (495) 434-6666

VIII ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

28–30 марта
Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Медицинское Маркетинговое Агентство
Тел.: (495) 660-6004
<http://www.congress-infection.ru>

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

реклама

Medical Journal Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте
www.lvrach.ru

Реклама



УНИКАЛЬНОСТЬ

Единственная на российском рынке комбинация АСК и антацида магния гидроксида¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов,² чем кишечнорастворимые формы АСК*



БЕЗОПАСНОСТЬ

Реже вызывает диспепсию и боли в эпигастрии,³ чем кишечнорастворимые формы АСК*



УДОБСТВО

Всего 1 таблетка в день независимо от времени суток и приема пищи¹



РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВКИ

Дозировки 745 мг и 150 мг рекомендованы российскими и зарубежными кардиологами^{4,5}

Краткая инструкция по применению

Торговое название препарата: Кардиомагнил. МНН или группировочное название: ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза коронарных сосудов. Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах. Нестабильная стенокардия. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечениям; бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность; беременность; период лактации; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска: 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 150 мг, в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза коронарных сосудов; профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах; нестабильная стенокардия: 1 таблетка 75 мг Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75-150 мг 1 раз в сутки. Побочные действия: крапивница, отек Квинке, тошнота, изжога, рвота, бронхоспазм, повышенная кровоточивость, головная боль, бессонница. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астмы, сенной лихорадки, полипы носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Ссылки

* по сравнению с препаратом Тромбо Асс

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата, 2. Ломачин Н. В., Русанова А. А., Буряковская А. И., Вершинина М. Г. «Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты» // «Сердце»: журнал для практикующих врачей. 2014; 78(4): 206-214. 3. Яковенко Э. П., Красножолова А. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста // Сердце. 2013; 12 (3): 145-150. 4. Рекомендации РМОАГ и ВНОК по лечению АГ (четвертый пересмотр). 2010. 5. 2013 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; 34 (38): 2949-3003.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ