

# Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 3 2016

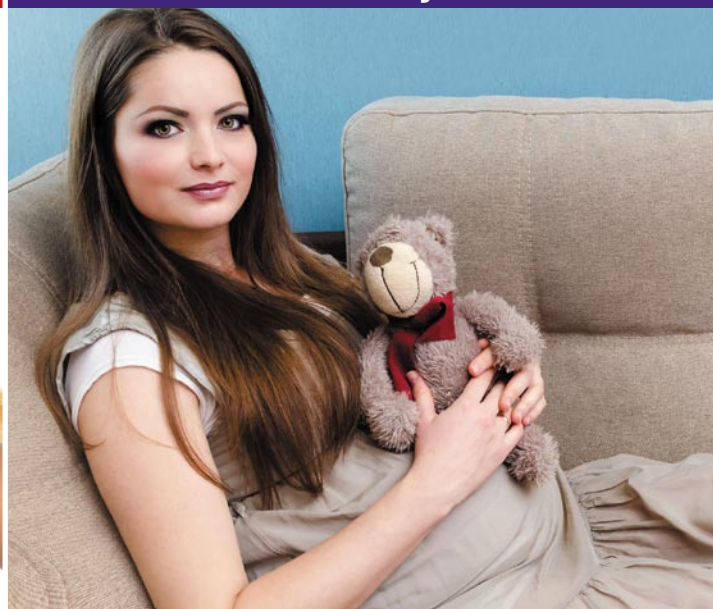
## Симпозиум



## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Синдром диабетической стопы
- Сахарный диабет и сердечная недостаточность
- Эволюция взглядов на половую идентичность
- Пероральная сахароснижающая терапия

## Коллоквиум



## ГИНЕКОЛОГИЯ

- Замершая беременность
- Гиперактивный мочевой пузырь
- Профилактика преэклампсии
- Внутриутробная инфекция
- Предлежание плаценты

## Страничка педиатра

- Терапия острых кишечных инфекций у детей
- Психосоматическая адаптация детей в дошкольных учреждениях
- Детский церебральный паралич и эпилепсия

## Актуальная тема

- Лихорадка Зика
- Прогнозирование эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии
- Синдром раздраженного кишечника
- Сосудистые аномалии легочного круга кровообращения как причина кровохарканья у женщины с бронхиальной астмой
- Повышение давления в малом круге кровообращения у пациентов с дисплазиями соединительной ткани
- Коррекция перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой

ISSN 1560-5175

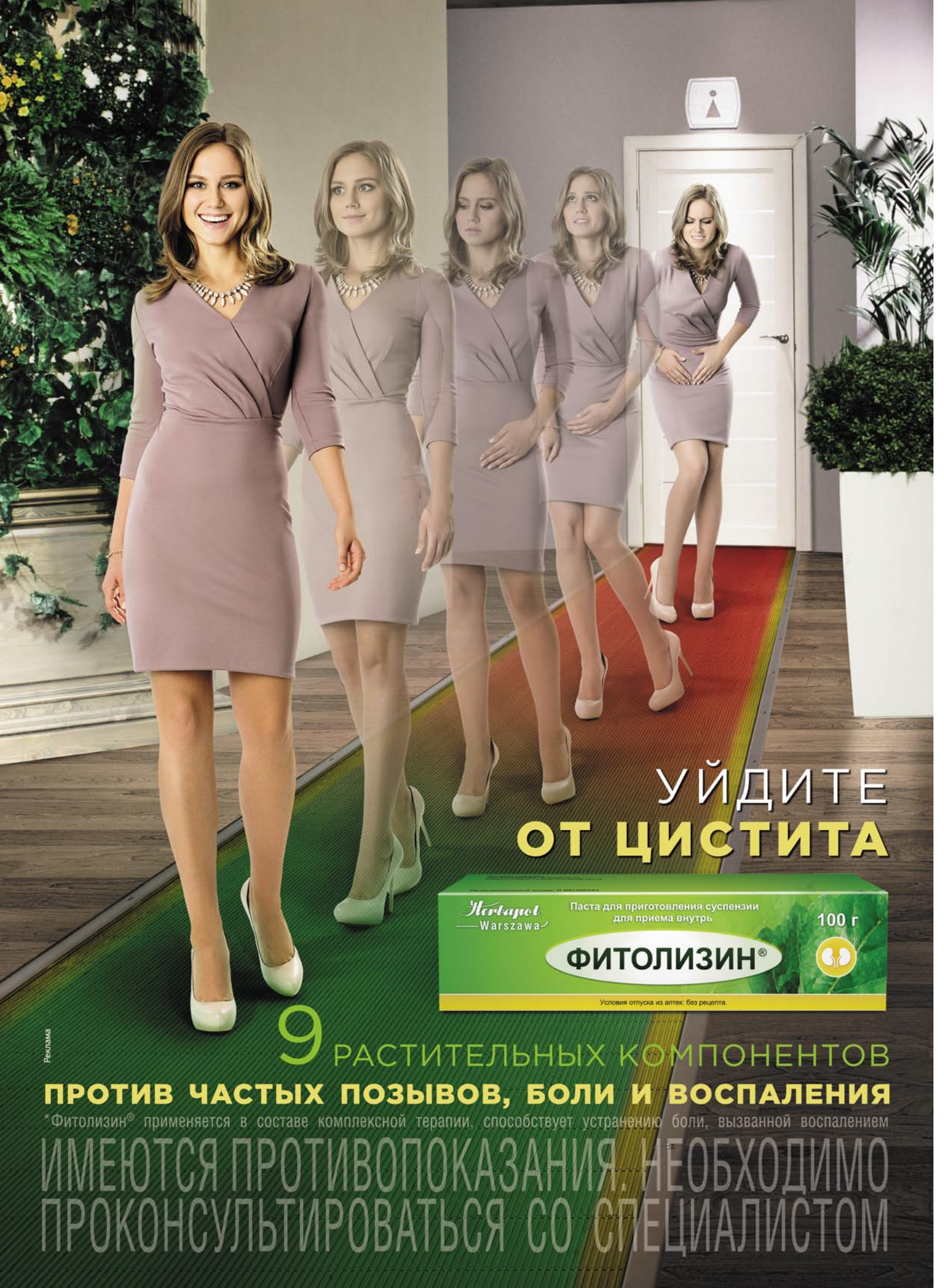


Скачай мобильную версию

**Подписные индексы:**

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**



# УЙДИТЕ ОТ ЦИСТИТА



Реклама

**9 РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ  
ПРОТИВ ЧАСТЫХ ПОЗЫВОВ, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ**

\*Фитолизин® применяется в составе комплексной терапии, способствует устранению боли, вызванной воспалением

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

# Лечащий Врач

№3 март 2016

**РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
Ирина Ахметова, [proektiv@osp.ru](mailto: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](mailto: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, 123056, Москва, а/я 82  
© 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:  
Объединенный каталог «Пресса России» — 38300  
«Каталог российской прессы» — 99479

## РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпион»»  
Светлана Иванова, Майя Андрианова,  
Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский  
полиграфический комбинат»  
142400, Московская область, г. Ногинск,  
ул. Индустриальная, д. 40б,  
тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 12 раз в год.  
Тираж 50 000 экземпляров.  
Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все  
исключительные (имущественные) права с момента получения  
материалов от авторов принадлежат редакции.  
Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру  
и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных  
материалов. Полное или частичное воспроизведение или  
размножение каким бы то ни было способом материалов,  
опубликованных в настоящем издании, допускается только  
с письменного разрешения «Издательства «Открытые Системы».  
Иллюстрации — FotoLia.com .



**ОТКРЫТЫЕ  
СИСТЕМЫ**  
Open Systems Publications

**ПРЕЗИДЕНТ**  
Михаил Борисов

**ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР**  
Галина Герасина

**КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР**  
Татьяна Филина



## Уважаемые коллеги!

*В редкий день — 29 февраля — отмечается Международный день редких (орфанных) заболеваний. Отмечается он с 2008 года по инициативе Европейской организации по изучению редких болезней EURORDIS. В этот день пресса всего мира старается привлечь внимание к людям, которые прошли долгий путь к постановке правильного диагноза и должны быть уверены в том, что, хотя они представляют небольшую группу населения (орфанными принято считать заболевания с распространенностью не более 10 случаев на 100 тыс. человек), о них не забыли и им будут доступны редкие, дорогостоящие лекарственные препараты и поддержка государства.*

*С уважением,  
главный редактор и руководитель  
проекта «Лечащий Врач»  
Ирина Брониславовна Ахметова*

# Лечащий Врач

Medical Journal

Март 2016, № 3

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

## Новости

## News

## Симпозиум

## Symposium



## Коллоквиум

## Colloquium



Достижения, события, факты . . . . . 5

Achievements, developments, facts . . . . . 5

Оптимизация методов консервативного лечения больных с посттромботической болезнью нижних конечностей с синдромом диабетической стопы/ Е. П. Кривошеков, И. А. Мигунов, В. Е. Романов . . . . . 6

Optimization of conservative treatment methods in patients with post-thrombotic lower limb and diabetic foot syndrome/ E. P. Krivoschekov, I. A. Migunov, V. E. Romanov . . . . . 6

Сахарный диабет и сердечная недостаточность/ И. В. Друк, О. Ю. Кореннова . . . . . 10

Diabetes mellitus and heart failure/ I. V. Druk, O. U. Korennova . . . . . 10

Эволюция взглядов на половую идентичность/ Е. К. Кудряшова, А. С. Масель, И. Л. Никитина . . . . . 20

Evolution of views on sexual identity/ E. K. Kudryashova, A. S. Masel, I. L. Nikitina . . . . . 20

Клинический фармаколог в помощь эндокринологу: выбор пероральной сахароснижающей терапии/ А. С. Скотников, М. Г. Селезнёва . . . . . 23

Clinical pharmacologist as endocrinologist's assistant: selection of oral hypoglycemic therapy/ A. S. Skotnikov, M. G. Selezneva . . . . . 23

Коррекция дисбиоза влагалища как способ улучшения репродуктивных исходов программ ВРТ у пациенток с замершей беременностью после ЭКО и ПЭ в анамнезе/ Е. Б. Рудакова, Л. Ю. Замаховская . . . . . 29

Correction of vaginal dysbiosis as a way of improving reproductive outcomes for ART programs in patients with missed miscarriage after IVF and ET in anamnesis/ E. B. Rudakova, L. Yu. Zamakhovskaya . . . . . 29

Гиперактивный мочевой пузырь у женщин, особенности терапии/ Л. А. Ковалева . . . . . 34

Overactive bladder in women, characteristics of the therapy/ L. A. Kovaleva . . . 34

Биорегуляционная терапия в профилактикепреэклампсии и других осложнений беременности и родов/ В. А. Крамарский, А. С. Таюрская, В. Н. Дудакова, И. В. Ежова, М. А. Черкашина . . . . . 38

Bioregulation therapy in prevention of pre-eclampsy and other complications of pregnancy and delivery/ V. A. Kramarsky, A. S. Tayurskaya, V. N. Dudakova, I. V. Yezhova, M. A. Cherkashina . . . . . 38

Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции/ В. Н. Кузьмин, К. Н. Арсланян, Э. И. Харченко . . . . . 44

Modern view on the issue of intrauterine infection/ V. N. Kuzmin, K. N. Arslanyan, E. I. Harchenko . . . . . 44

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

|                                                                                                                                                                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Полиморфизм генов гемостаза и метаболизма фолатов в формировании предлежания плаценты/ Н. И. Фадеева, Г. В. Сердюк, М. Г. Николаева, И. А. Мяделец, А. П. Момот . . . . .</b>                               | <b>48</b> |
| <b>Polymorphism of folate metabolism and hemostasis gene role in placenta praevia formation/ N. I. Fadeeva, G. V. Serdyuk, M. G. Nikolaeva, I. A. Myadelets, A. P. Momot. . . . .</b>                          | <b>48</b> |
| <b>Под стекло . . . . .</b>                                                                                                                                                                                    | <b>54</b> |
| <b>Under the glass . . . . .</b>                                                                                                                                                                               | <b>54</b> |
| <b>Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей/ А. А. Плоскирева, А. В. Горелов . . . . .</b>                                                                                                            | <b>55</b> |
| <b>Algorithms for acute intestinal infection therapy in children/ A. A. Ploskireva, A. V. Gorelov . . . . .</b>                                                                                                | <b>55</b> |
| <b>Особенности психосоматической адаптации детей в дошкольных учреждениях/ Л. Г. Хачатрян, М. С. Максимова . . . . .</b>                                                                                       | <b>65</b> |
| <b>Features of psychosomatic adaptation of children in preschool institutions/ L. G. Khachatryan, M. S. Maksimova . . . . .</b>                                                                                | <b>65</b> |
| <b>Детский церебральный паралич и эпилепсия: эпидемиология и этиология/ В. М. Студеникин, А. А. Букш, Л. М. Кузенкова, А. Л. Куренков . . . . .</b>                                                            | <b>68</b> |
| <b>Infantile cerebral palsy and epilepsy: epidemiology and etiology/ V. M. Studenikin, A. A. Buksh, L. M. Kuzenkova, A. L. Kurenkov . . . . .</b>                                                              | <b>68</b> |
| <b>Лихорадка Зика (обзор литературы)/ Ю. Я. Венгеров, О. В. Парфенова . . . . .</b>                                                                                                                            | <b>73</b> |
| <b>Zika virus (literature review)/ Yu. Ya. Vengerov, O. V. Parfenova . . . . .</b>                                                                                                                             | <b>73</b> |
| <b>Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии/ Т. Е. Морозова, Д. А. Сычев, Н. В. Ших . . . . .</b>                                    | <b>77</b> |
| <b>Pharmacogenetic approach for forecasting the efficacy and safety of pharmacotherapy of arterial hypertension/ T. E. Morozova, D. A. Sychev, N. V. Shikh . . . . .</b>                                       | <b>77</b> |
| <b>Синдром раздраженного кишечника: современные представления о заболевании и перспективы терапии/ И. Б. Хлынов, Е. Б. Фрезе, О. А. Рябинина, М. В. Чикунова, О. М. Хромцова, Р. И. Акименко . . . . .</b>     | <b>82</b> |
| <b>Irritated intestine syndrome: modern concepts of the disease and the therapy prospects/ I. B. Khlynov, E. B. Freze, O. A. Ryabinina, M. V. Chikunova, O. M. Khromtseva, R. I. Akimenko . . . . .</b>        | <b>82</b> |
| <b>Сосудистые аномалии легочного круга кровообращения как причина кровохарканья у женщины с бронхиальной астмой/ С. И. Овчаренко, В. Д. Паршин, В. А. Капустина, Н. В. Морозова, А. А. Балахонов . . . . .</b> | <b>86</b> |
| <b>Vascular disorders of pulmonary circulation as a reason for blood spitting in women with bronchial asthma/ S. I. Ovcharenko, V. D. Parshin, V. A. Kapustina, N. V. Morozova, A. A. Balakhonov . . . . .</b> | <b>86</b> |
| <b>Ведущие причины повышения давления в малом круге кровообращения у пациентов с дисплазиями соединительной ткани/ Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, М. В. Вершинина . . . . .</b>                                | <b>91</b> |
| <b>Main reasons of increased pressure in the pulmonary circulation in patients with connective tissue dysplasia/ G. I. Nechaeva, E. N. Loginova, M. V. Vershinina . . . . .</b>                                | <b>91</b> |
| <b>Коррекция перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой с применением церулоплазмينا и импульсного красного излучения/ В. М. Провоторов, Ю. И. Филатова . . . . .</b>                         | <b>94</b> |
| <b>Correction of lipid peroxidation in patients with bronchial asthma with ceruloplasmin and pulsed red light/ V. M. Provotorov, Yu. I. Filatova . . . . .</b>                                                 | <b>94</b> |
| <b>Последипломное образование . . . . .</b>                                                                                                                                                                    | <b>96</b> |
| <b>Postgraduate education . . . . .</b>                                                                                                                                                                        | <b>96</b> |

## Редакционный совет / Editorial board

**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. 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. Юшук/ 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. Щербаков/ P. L. Scherbakov** (Москва)

**Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)

**П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

## Встреча российского и венгерского лидеров

На встрече в подмосковном Ново-Огареве Владимир Путин, президент Российской Федерации, и Виктор Орбан, премьер-министр Венгрии, говоря о двустороннем сотрудничестве в различных сферах, дали высокую оценку работе в России фармацевтической компании «Гедеон Рихтер». Она стала первой международной компанией, локализовавшей в нашей стране собственное производство.

Владимир Путин отметил, что «Венгрия остается важным и надежным партнером России в Европе. <...> Укрепляется промышленная кооперация. <...> Реализованы масштабные совместные проекты в высокотехнологичных отраслях, в том числе в фармацевтике: венгерское предприятие наладило выпуск лекарственных препаратов в России, в Подмосковье».

В свою очередь, премьер-министр Венгрии отметил, что в рамках двусторонних отношений стороны достигли успеха, продвинулись вперед, а венгерская экономика за последние годы получила серьезные возможности. Говоря о фармацевтической компании, Виктор Орбан подчеркнул, что венгерская сторона очень рада, «что Венгрия может содействовать фармацевтическому развитию России».

Российский рынок уже более 60 лет является ключевым для компании. В 1996 г. она приняла решение о строительстве собственного предприятия в подмосковном Егорьевске. А в 2001 г. в российские аптеки поступил препарат, изготовленный компанией в России. К настоящему времени совокупный объем инвестиций превысил 100 млн евро.

Атила Варади, полномочный представитель компании в России: «Болезни не имеют территориальных границ, поэтому так важно стратегическое партнерство в таких приоритетных для любого государства областях, как здравоохранение и социальная защита. Мы очень ценим открытую поддержку Правительства Российской Федерации и со своей стороны готовы и дальше способствовать реализации межгосударственных программ. Кроме того, в рамках реализации государственной стратегии «Фарма-2020» мы намерены продолжать развивать наше российское предприятие, обеспечивать трансфер инновационных технологий, чтобы к установленному сроку обеспечить полный цикл производства всех востребованных в России препаратов. Мы также планируем при необходимости наращивать объемы наших инвестиций».

## Потребление табака нужно привести в порядок

В Санкт-Петербурге, в рамках IV конгресса Национальной ассоциации фтизиатров, под председательством профессора Яблонского Петра Казимировича, президента Национальной ассоциации фтизиатров, главного специалиста Министерства здравоохранения по торакальной хирургии, директора ФГБУ «СПб НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России» состоялся круглый стол «Табакокурение: проблемы и решения». Эксперты единогласно поддержали необходимость принятия Порядков оказания медицинской помощи желающим бросить курить, а также важность участия врачей всех специальностей в лечении курящих пациентов.

М.Л.Фомичева, к.м.н., главный внештатный специалист по профилактической медицине Новосибирской области, рассказала об опыте борьбы с табакокурением в Новосибирской области, где было открыто 44 кабинета отказа от курения, а при наркологической службе стал функционировать кабинет семейного консультирования, при этом эффективность отказа от курения составила более 40%: «Мы также считаем необходимым включить в образовательные циклы в ВУЗах методические рекомендации по лечению никотиновой зависимости, а в отделениях медицинской профилактики обязательно должны быть созданы кабинеты отказа от курения, где врачи различных специальностей могли бы выявлять курильщиков и осуществлять лечение табакокурения».

В.И.Лыков, к.м.н., заместитель директора Центра по профилактике и лечению табачной и нехимических зависимостей г. Москвы, представил доклад «К вопросу об этапности оказания помощи лицам с табачной зависимостью». Эксперт отметил важность учета табачной зависимости

в медицинской отчетной документации, ведь даже в отчетах наркологической службы цифры распространенности курения фиксировались в категории «другие» наркологические заболевания. Понимание распространения табачной зависимости поможет оценить масштаб необходимых ресурсов и консолидировать усилия врачебного сообщества. «В ближайшее время самой насущной задачей является создание национальных клинических рекомендаций по оказанию помощи лицам в отказе от курения, а также порядка оказания помощи лицам с табачной зависимостью, объем и специфика которой определялась бы исходя из этапа помощи (первичная медико-санитарная и специализированная), условий ее оказания (амбулаторно или при нахождении пациента в стационаре) и специфики категории пациентов (подростки, пациенты с хроническими заболеваниями, а также с сопутствующими психическими и/или наркологическими заболеваниями и т.д.), — отметил Валерий Иванович. — В то же время структура оказания медицинской помощи при отказе от табака и система подготовки кадров для ее осуществления требуют дальнейшего совершенствования».

Е.В.Дмитриева, директор фонда «Здоровье и развитие», заместитель председателя Совета по этике Минздрава России, представила результаты работы бесплатного информационно-образовательного сервиса бросаемкурить.рф для населения РФ, который был запущен в июле 2015 г. и адресован лицам, желающим отказаться от курения самостоятельно или с помощью медицинского вмешательства.

## Межпозвоночные диски можно восстанавливать с помощью клеток жировой ткани

С возрастом, а также вследствие серьезных спортивных и общих физических нагрузок, ставших неотъемлемой частью нашей жизни, страдают наши суставы и межпозвоночные диски. Если не принять своевременные корректирующие меры, может начаться деструкция межпозвоночных дисков. Они являются своего рода амортизаторами между позвонками, и их разрушение приводит к невыносимым болям в спине и развитию воспалительно-деструктивных процессов в тканях, участвующих в полноценном функционировании отделов позвоночника.

В начале января вышел новый номер журнала Stem Cells, где группа исследователей из комитета Национального здравоохранения и медицинских исследований (INSERM) в Нанте (Франция) под руководством Жерома Гюшо опубликовала свою работу по восстановлению поврежденных межпозвоночных дисков с помощью мезенхимальных стволовых клеток (МСК), выделенных из жировой ткани (ЖТ).

Ученые установили, что причиной дегенерации межпозвоночных дисков является дефицит в ткани дисков тучных клеток, которые необходимы для сохранения гибкости и демпфирующей способности дисков. Как известно, мезенхимальные стволовые клетки обладают способностью при определенных условиях превращаться в различные клетки органов и тканей организма. Исследователи из INSERM, изменяя условия культивирования клеток, добились превращения МСК, выделенных из ЖТ, в нужную культуру, которую вводили в поврежденный межпозвоночный диск, где клетки размножились, восстанавливая поврежденную ткань.

По словам главного врача клиники стволовых клеток «Новейшая медицина» Ю.Б.Хейфеца, такой метод восстановления хрящевой ткани чрезвычайно перспективен. «В нашей клинике давно практикуется восстановление поврежденной ткани суставов путем введения суспензии МСК в полость сустава. Это апробированная высокоэффективная и совершенно безопасная методика. Подготовленная соответствующим образом культура МСК, попадая в полость сустава, под действием микроокружения способствует появлению новых полнофункциональных хондроцитов. МСК к тому же выделяют факторы роста и цитокины, ликвидирующие воспалительно-дегенеративные процессы в тканях пораженных суставов. При помощи культуры МСК уже сегодня мы можем и значительно улучшать качество жизни людей, и нейтрализовать последствия многих тяжелых заболеваний».

# Оптимизация методов консервативного лечения больных с посттромботической болезнью нижних конечностей с синдромом диабетической стопы

Е. П. Кривошеков<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Мигунов, кандидат медицинских наук

В. Е. Романов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СамГМУ МЗ РФ, Самара

**Резюме.** Проведено сравнение эффективности применения препаратов пентоксифиллина, сулодексида и нафтидрофурила в консервативной терапии больных с посттромботической болезнью нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы.

**Ключевые слова:** посттромботическая болезнь, сахарный диабет, трофические нарушения, сулодексид.

**Abstract.** Comparison of efficiency of application of pentoxifylline, sulodexide and naftidrofuryl preparations in conservative therapy of patients with post-thrombotic lower limb syndrome at the background of diabetic foot was conducted.

**Keywords:** post-thrombotic syndrome, diabetes, trophic violations, sulodeksid.

**Н**есмотря на многовековую историю, проблема лечения посттромботической болезни нижних конечностей не только не утратила своего значения, но, напротив, актуальность ее в современной медицине неуклонно возрастает. По данным различных источников, трофические язвы венозной этиологии составляют более 70% от всех язв нижних конечностей. Среди больных сахарным диабетом (СД) число лиц, имеющих язвенные дефекты стоп, достигает 15%. При наличии сочетания у пациента хронической венозной недостаточности и СД частота трофических нарушений возрастает в 2–4 раза.

Рост заболеваемости СД в нашей стране и во всем мире приобретает эпидемические масштабы, и на данный момент остановить его не представляется возможным, несмотря на огромные усилия, направленные на решение этой глобальной проблемы. Наряду с другими диабетическими осложнениями, сосудистые поражения являются лимитирующим фактором, определяющим качество жизни, раннюю инвалидность и высокую смертность пациентов трудоспособного возраста. Формирование синдрома диабетической стопы чревато последующими ампутациями, а болевой синдром у каждого пятого больного с СД резко ухудшает качество жизни [1–9].

Хронические заболевания венозной системы нижних конечностей являются наиболее распространенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В России во флебологической помощи по оценкам экспертов нуждается более 38 млн человек, из них тяжелыми формами 7 млн, у 700–800 тысяч человек наблюдаются трофические язвы, 1 млн находятся на инвалидности.

Неудовлетворительная эффективность консервативной терапии больных с посттромботической болезнью нижних

конечностей на фоне синдрома диабетической стопы приводит к необходимости поиска новых подходов к решению этой задачи, в том числе к использованию международного опыта применения вазоактивных препаратов. Поэтому в терапии таких пациентов в практике врача поликлинического звена все чаще стали применяться препараты — сулодексид (Вессел Дуэ Ф) и нафтидрофурил (Дузофарм).

Сулодексид обладает выраженным антитромботическим действием как в артериальных, так и в венозных сосудах, увеличивает продукцию простагландинов, усиливает выделение тканевого активатора плазминогена в просвет сосудов и уменьшает содержание в крови его ингибитора, а также снижает содержание липидов и фибриногена в плазме, подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток субэндотелия.

Эффективность препарата объясняется комплексным воздействием на основные звенья патогенеза заболевания: коррекция дисфункции эндотелия, нормализация реологии крови и микроциркуляторного русла, повышение фибринолитической активности.

В последнее время в отечественной ангиологии находит применение новый препарат для России нафтидрофурил.

Особенность нафтидрофурила заключается в способности целенаправленно увеличивать кровоток в участках ангиопатии без влияния на тонус интактных сосудов. Такое действие обусловлено устранением негативных эффектов тромбоцитарного серотонина, создающего высокие концентрации именно в зонах травматизации эндотелия благодаря усиленному высвобождению из тромбоцитов, участвующих в процессе тромбообразования в этих участках. Активируя специфические рецепторы 2-го типа, серотонин запускает местные реакции вазоконстрикции и углубления процесса агрегации тромбоцитов, что в итоге приводит к снижению гемоперфузии, микротромбозам и отеку ткани. Нафтидрофурил по основ-

<sup>1</sup> Контактная информация: Walker02@mail.ru

ному механизму является блокатором рецепторов серотонина 2-го типа, действие его реализуется исключительно в зонах сосудистой патологии и направлено на восстановление гемоперфузии пораженных тканей. Нафтидрофурил предотвращает вазоконстрикцию и участие серотонина в необратимой фазе агрегации тромбоцитов, что приводит к восстановлению гемоперфузии пораженных областей. Кроме этого, зарегистрировано положительное действие нафтидрофурила на параметры микроциркуляции, в частности, деформируемость и агрегацию эритроцитов. Клинические результаты лечения нафтидрофурилом — купирование отека и уменьшение размера язвенной поверхности.

Селективность сосудистого действия нафтидрофурила позволяет избежать стандартных рисков вазоактивной терапии, таких как синдром обкрадывания или реакции, связанные с системной гипотонией, что является актуальной проблемой в терапии сосудистой патологии. Кроме того, применительно к терапии пациента с диабетом следует особо отметить безопасность в отношении сосудов сетчатки, являющихся зоной особого риска сосудистой терапии у таких пациентов. Нафтидрофурил в исследованиях показал безопасность и эффективность в терапии диабетической ретинопатии [10], в связи с чем диабетическая ретинопатия является одним из показаний к его применению [11]. В настоящее время в России зарегистрирован только один препарат нафтидрофурила — Дузофарм®.

Целью настоящего исследования было сравнить эффективность применения препаратов пентоксифиллина, сулодексида и нафтидрофурила в консервативной терапии больных с посттромботической болезнью нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы.

Пентоксифиллин выбран как традиционный препарат, наиболее применяемый в России в комплексной терапии таких пациентов, сулодексид (Вессел Дуэ Ф) и нафтидрофурил (Дузофарм) — как альтернативные препараты, обладающие возможностью улучшить качество консервативной терапии пациентов.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проведено в ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 1» на базе ангиологического дневного стационара в 2015 г. В исследование были включены 36 пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы, в возрасте от 42 до 62 лет. Среди них было 10 (28%) мужчин и 26 (72%) женщин. Проведено сравнение трех групп больных, которые проходили лечение в условиях ангиологического дневного стационара поликлиники под контролем ангиолога, эндокринолога, терапевта, психолога. Продолжительность исследования составила 60 дней, из которых 10 дней пациенты находились в стационаре и 50 дней на домашнем режиме.

Всем пациентам проводилось обследование: дуплексное сканирование вен и артерий нижних конечностей (с определением фазы реканализации), обследование в кабинете «Диабетическая стопа». У всех пациентов проводилось исследование липидного спектра крови, включающее в себя определение общего холестерина крови, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, В-липопротеидов, коэффициента атерогенности. Проводилось лечение ингибиторами гидроксиметилглутарил-ацетил-коэнзим А-редуктазы (статины), у всех пациентов достигнут целевой уровень ЛПНП менее 100 мг/дл. Лечение дислипидемии снижает риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий у паци-

**ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ**

**ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ**

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор\*

Стоимость пакета  
**1980 руб.**

\* Полный перечень ЗДЕСЬ  
[www.lvrach.ru /special /book](http://www.lvrach.ru/special/book)

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ  
«Краткий словарь-справочник»  
Под редакцией профессора А.Н. Савельева

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ  
Д.П. Кроучук, А.Дж. Манчестер  
Перевод с английского под редакцией Н.Г. Короткого

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

Цена действительна до 31 декабря 2016 г.

16+

ентов с атеросклерозом. Подсчитывались уровень гемоглобина, тромбоциты, время свертываемости, при их отклонении проводилась коррекция. Изучалась динамика отека нижних конечностей при помощи устройства, разработанного нами (патент РФ на полезную модель № 113647).

Уделялось значение диетотерапии. Рекомендации по питанию варьируют в зависимости от массы тела пациента и типа получаемой им медикаментозной терапии. Общие рекомендации по диетотерапии для больных СД 2-го типа, вне зависимости от массы тела и вида глюкозоснижающей терапии, включают в себя увеличение в рационе продуктов, богатых растительными волокнами (клетчаткой) (овощи и зелень, крупы, изделия из муки грубого помола), ненасыщенными жирными кислотами (растительные жиры в небольшом количестве, рыба).

Контроль уровня артериального давления (АД). Оптимальным следует считать уровень АД менее 130/80 мм рт. ст., в то время как наличие таких состояний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, обуславливают необходимость поддержания цифр АД на уровне менее 130/80 мм рт. ст. (класс доказательности I). Целевыми препаратами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), достоверно снижающие риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти из-за сердечно-сосудистых событий.

Все пациенты, включенные в исследование, находились на лечении пероральными глюкозоснижающими препаратами. Измеряли объем талии (ОТ), бедер, вес, рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), измеряли уровень гликированного гемоглобина и липидного спектра сыворотки крови. Полученные результаты обработаны статистически с помощью программы MS Excel 2003.

Средний ИМТ у женщин  $34,8 \text{ кг/м}^2$ , у мужчин  $37,1 \text{ кг/м}^2$ . ОТ у женщин  $87 \pm 9 \text{ см}$ , ОТ у мужчин  $101 \pm 7 \text{ см}$ . Средний уровень  $\text{HbA}_{1c}$  составил  $7,2 \pm 0,8\%$ . Средний уровень общего холестерина  $6,78 \pm 0,5 \text{ ммоль/л}$ , ЛПВП  $0,8 \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$ , ЛПНП  $4,2 \pm 0,8 \text{ ммоль/л}$ , триглицеридов  $3,7 \pm 1,3 \text{ ммоль/л}$ .

Пациентам разъясняли о необходимости соблюдения ротационной диеты, включающей традиционные принципы диетотерапии, изложенные выше. Пациенты ежемесячно наблюдались врачом-эндокринологом, вели дневник самоконтроля и самочувствия.

Базовая терапия у всех групп пациентов включала: в/в капельное введение тиоктовой кислоты 600 мг № 10, диосмин 600 мг (Флебодиа 600), ацетилсалициловую кислоту 100 мг (Тромбо АСС 100 мг), клопидогрел 75 мг, в/м витамины  $\text{B}_1$ ,  $\text{B}_6$ ,  $\text{B}_{12}$  (Комбилипен), курс физиотерапии на нижние конечности (лазероманнитотерапия, ножные четырехкамерные, вихревые ванны). После выписки из стационара пациенты продолжали получать: тиоктовую кислоту 300 мг по 2 таблетки утром (50 дней), диосмин 600 мг по 1 таблетке 1 раза в день (60 дней), ацетилсалициловую кислоту 100 мг вечером, клопидогрел 75 мг в сутки (50 дней).

В зависимости от базового исследуемого препарата все больные были разделены на группы.

В 1-ю группу (контрольную) вошли 12 (33,3%) пациентов, которым проводился курс с ведением в/в капельно раствора пентоксифиллина 10 мл № 10, с последующим пероральным приемом в дозировке 400 мг по 1 таблетки 3 раза в сутки (50 дней).

Во 2-ю группу вошли 12 (33,3%) человек, которым проводился курс введения в/в капельно сулодексида (Вессел Дуэ Ф) 600 ЛЕ № 10 с последующим приемом сулодексида (Вессел Дуэ Ф) 250 ЛЕ по 1 капсуле 2 раза в день в течение 50 дней.

В 3-ю группу вошли 12 (33,3%) больных, которые получали нафтидрофурил (Дузофарм) по 2 таблетки 3 раза в день (300 мг в сутки) на протяжении всего курса терапии (60 дней).

Больным в обязательном порядке рекомендовали использовать эластичный компрессионный трикотаж II класса (23,0–32,0 мм рт. ст.) или III класса компрессии (34–46 мм рт. ст.). Для восстановления нормального лимфотоксического оттока применяли аппарат VEINPLUS.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по клиническим проявлениям заболевания, динамики отека и показателям свертывающей системы крови.

Динамику отека контролировали при помощи специального устройства, которое использовали следующим образом.

Для определения динамики развития отека устройство закрепляли в средней трети голени при помощи эластичного ремня и застёжки. Фиксировали показания стрелки-указателя по шкале. Периодически, через определяемые врачом промежутки времени, регистрировали показания стрелки-указателя на шкале. По регистрируемым показаниям определяли степень происходящих изменений, т. е. определяли динамику развития отека, что позволяло своевременно оценить, корригировать методику лечения, сократить и повысить сроки проводимых лечебных назначений.

Для оценки болевого синдрома у больных применяли визуально-аналоговую шкалу. Оценка проводилась по 10-балльной системе самим пациентом. Изменения болевых ощущений, их возрастание или снижение могут быть зафиксированы на шкале в соответствующих цифровых значениях по 10-балльной системе. При этом 0 означало отсутствие боли, а 10 — самую сильную боль. Кроме того, оценивали качество боли, а именно, боль в покое и при движении, утром и вечером.

После проведенного курса лечения в течение двух месяцев улучшение состояния здоровья, уменьшение болевого синдрома отмечены у всех пациентов в трех группах.

Болевой синдром в первые дни был выражен у всех пациентов. К 7-м суткам от начала лечения отмечено уменьшение болевого синдрома вплоть до полного его исчезновения у 30 (83%) больных. Отек на нижних конечностях уменьшился у всех пациентов 3-й группы. В 1-й группе отек сохранялся у 3 (8,3%) пациентов, во 2-й группе у 2 (5,6%). Показатели свертывающей системы крови в 1-й группе были без изменений, во 2-й группе время свертывания увеличилось с 4 минут до 7–8 минут, АЧТВ до 35 сек, а в 3-й группе увеличение времени свертывания крови до 6 минут, АЧТВ до 37 сек.

Через 6 месяцев у всех больных 1-й группы возникала необходимость проведения повторных курсов консервативной терапии в связи с ухудшением состояния нижних конечностей и увеличением отеков на нижних конечностях. Во 2-й группе такая потребность возникла у 4 пациентов, а в 3-й группе у 6 человек.

Через 6 месяцев после проведенной терапии гнойные осложнения возникли у 1 больного 1-й группы, во 2-й и 3-й группе осложнений не было.

Через 6 месяцев наблюдений средняя потеря массы тела у женщин составила  $8,2 \pm 3,1 \text{ кг}$ , у мужчин —  $14,7 \pm 5,6 \text{ кг}$ . Средний ИМТ у женщин составил  $31,5 \text{ кг/м}^2$ , у мужчин  $33,1 \text{ кг/м}^2$ . ОТ у женщин  $84 \pm 6 \text{ см}$ , ОТ у мужчин  $93 \pm 5 \text{ см}$ . Средний уровень  $\text{HbA}_{1c}$  составил  $6,4 \pm 0,8\%$ . Средний уровень общего холестерина  $5,01 \pm 0,8 \text{ ммоль/л}$ , ЛПВП  $1,3 \pm 0,6 \text{ ммоль/л}$ , ЛПНП  $2,7 \pm 0,8 \text{ ммоль/л}$ , триглицеридов  $2,1 \pm 0,9 \text{ ммоль/л}$ .

## Выводы

Таким образом, результаты исследования сравнительной эффективности лечения пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей на фоне синдрома диабетической стопы подтвердили обоснованность применения сулодексида (Вессел Дуэ Ф) и нафтидрофурила (Дузофарм). Это обусловлено достоверно более выраженным улучшением субъективных и объективных показателей при переходе от традиционно используемой терапии к новым лекарственным средствам. Новый для России препарат Дузофарм в дозировке 300 мг/сутки продемонстрировал высокую эффективность, сопоставимую с Вессел Дуэ Ф, а по критерию влияния на редукцию отека — наибольшую эффективность из всех препаратов сравнения. Это позволяет рассматривать терапию Дузофармом как новое и перспективное направление в терапии сосудистой патологии конечностей. Следует подчеркнуть, что поскольку Дузофарм применялся в исследовании в невысокой суточной дозе 300 мг, существует потенциальная возможность увеличения достигнутой эффективности посредством увеличения суточной дозы до 600 мг без каких-либо негативных последствий для пациента. Кроме того, отдельно нужно отметить, что Дузофарм будет иметь особенно большие перспективы в терапии пациентов, проживающих в сельских районах, так как он применяется *per os*, не требует лабораторного контроля и хорошо переносится пациентами. ■

## Литература

1. Савельев В. С., Кириенко А. И. Флебологические проблемы клинической практики // Флебология. 2007. № 1. С. 5–7.
2. Кривошеков Е. П., Васильев В. В., Романов В. Е. Лечение трофических язв нижних конечностей в поликлинике. Сборник трудов, посвященный 70-летию

Сталинградского-Волгоградского медицинского института — академии — университета. Волгоград, 2005. С. 190.

3. Кириенко А. И., Григорян Р. А., Золотухин И. А. Современные принципы лечения хронической венозной недостаточности // Consilium medicum. 2003.
4. Жуков Б. Н., Каторкин С. Е. Инновационные технологии в диагностике, лечении и медицинской реабилитации больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей: монография. Самара: Самарское отделение литфонда, 2010. 384 с.
5. Метаанализ проектной группы Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи (Великобритания) // Andre Capon, Philippe Leheret, and †Luc Opsomer., отделение неврологической реабилитации, университет Брюсселя; Католический университет Мона; † Медицинский отдел, Liphia S.A., Брюссель, Бельгия нарушениями // Journal of Cardiovascular Pharmacology™. 1990. 16 (Suppl. 3). S62-S66. Raven Press. Ltd. New York.
6. Hiatt W. R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication // N Engl. J Med. 2001; 344: 1608–21.
7. Кривошеков Е. П., Романов В. Е., Дмитриева И. А. Консервативное лечение осложненных форм хронической венозной недостаточности на фоне сахарного диабета // Флебология. 2014. № 2. Т. 8. С. 118.
8. Кривошеков Е. П., Дмитриева И. А., Губанова Т. А. Флебологическая помощь больным с осложненными формами хронической венозной недостаточности на амбулаторном этапе // Флебология. 2014. № 2. Т. 8. С. 117–118.
9. Кривошеков Е. П., Дмитриева И. А., Романов В. Е., Мигунов И. А. Оптимизация методов консервативного лечения пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей/Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов и сердца, Интервенционная кардиология. IV Международный медицинский научно-практический форум, Челябинск, 2015. С. 87–88.
10. Klin, Mbl. Augenheilk. 187 (1985) 195–201 © 1985 F. Enke Verlag Stuttgart // Нафтидрофурил в лечении простой диабетической ретинопатии.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Дузофарм.

# ДУЗОФАРМ

нафтидрофурил

ВОССТАНАВЛИВАЕТ КРОВОТОК В ЗОНАХ ИШЕМИИ

УСТРАНЯЕТ

- ✓ АНГИОСПАЗМ
- ✓ ПОВЫШЕННУЮ ВЯЗКОСТЬ КРОВИ

УЛУЧШАЕТ

ОКСИГЕНАЦИЮ ЗОН ИШЕМИИ

ОКАЗЫВАЕТ

- ✓ АНКСИОЛИТИЧЕСКИЙ
- ✓ НООТРОПНЫЙ ЭФФЕКТЫ

**НОВЫЙ КЛАСС**  
 АНТИИШЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ:  
 БЛОКАТОР РЕЦЕПТОРОВ  
 СЕРОТОНИНА ТИПА 5HT<sub>2</sub>





НОВЫЕ  
 УПАКОВКИ  
 №60 и №90



Excellence is in idea

115093, Москва, ул. Павловская, д. 6  
 Тел.: +7 (495) 980-95-15  
[www.eskopharma.ru](http://www.eskopharma.ru)

# Сахарный диабет и сердечная недостаточность

И. В. Друк<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

О. Ю. Кореннова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

**Резюме.** Между сахарным диабетом и сердечной недостаточностью существует известная патогенетическая взаимосвязь, подтвержденная эпидемиологическими данными. Сердечная недостаточность является важнейшим сердечно-сосудистым исходом при оценке безопасности антидиабетической терапии. Практически все сахароснижающие препараты имеют те или иные ограничения применения при сердечной недостаточности. Эмпаглифлозин — единственный антидиабетический препарат, продемонстрировавший не только эффективность и безопасность, но и преимущества применения в группе пациентов с СД 2-го типа и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечная недостаточность, эмпаглифлозин.

**Abstract.** Between diabetes and heart failure there is a known pathogenetic relationship, confirmed by epidemiological data. Heart failure is a major cardiovascular outcome for evaluation of the safety of drugs used in the treatment of diabetes. Almost all specific glucose-lowering medications have one or other restriction of in heart failure. Empagliflozin is the exclusive hypoglycemic drug, which demonstrated not only safety, but also the advantages in the group of patients with type 2 diabetes and very high cardiovascular risk.

**Keywords:** diabetes mellitus, heart failure, empagliflozin.

**П**оказатель распространенности сахарного диабета (СД) в Российской Федерации по данным Госрегистра в 2015 г. составил 4,094 млн больных (2,8% населения РФ) [1]. По итогам российских эпидемиологических исследований распространенность хронической сердечной недостаточности (СН) в РФ составляет 7% (7,9 млн человек) [2]. По зарубежным данным около 12% пациентов с СД имеют проявления хронической СН (в возрасте старше 64 лет — 22%) [3]. Более того, СН наравне с поражением периферических артерий является наиболее частым вариантом дебюта сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2-го типа [4].

Как известно, СД является независимым фактором риска развития СН, что впервые доказательно было продемонстрировано в 70-х годах прошлого века во Фрамингемском исследовании: в возрастной группе 45–74 года риск развития СН при СД оказался выше, в сравнении с общей популяцией, в 2 раза для мужчин и в 5 раз — для женщин [5]. Можно говорить, что риск развития СН у пациентов с СД по крайней мере в 2,5 раза выше, чем

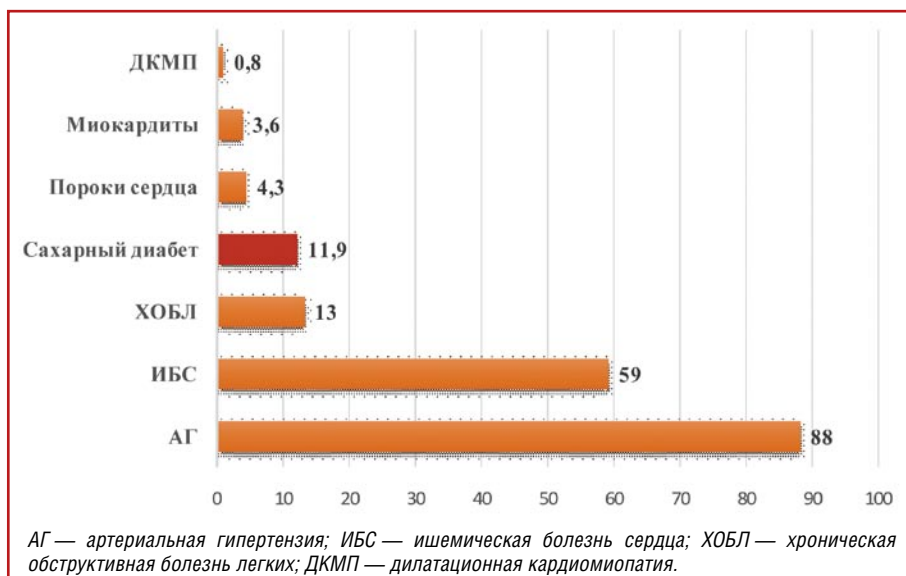


Рис. 1. Структура основных причин развития ХСН в РФ, % [2]

в общей популяции [6]. Согласно отечественным эпидемиологическим данным, в структуре причин СН в РФ СД занимает 4-е место (рис. 1).

В группе пациентов с СД в качестве независимых факторов риска развития СН установлены следующие предикторы: более высокий уровень  $HbA_{1c}$ , повышенный индекс массы тела, более старший возраст, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсули-

нотерапия, конечные стадии хронической болезни почек, нефропатия, протеинурия и альбуминурия, ретинопатия и длительность СД [3, 6]. В многочисленных исследованиях показано, что СД ассоциируется также с повышением риска госпитализаций по поводу СН и является независимым предиктором декомпенсации СН [3] с возможными гендерными различиями. В частности, по данным российских эпидемиоло-

<sup>1</sup> Контактная информация: drukinna@yandex.ru



Рис. 2. Предполагаемые механизмы развития дисфункции миокарда при СД



Рис. 3. Взаимосвязь сахарного диабета и сердечной недостаточности

гических исследований СД как причина возникновения декомпенсации СН оказывается более значимым фактором для женщин [2]. В свою очередь среди пациентов с СН распространенность СД выше, чем в общей популяции, по некоторым данным — 25% и 9% соответственно. Еще более высокая распространенность СД (до 40%) регистрируется среди пациентов с острой декомпенсацией СН и среди пациентов, имеющих признаки СН с сохраненной фракцией выброса (СН-СФВ) [6]. Таким образом, связь между СД и СН двунаправлена. Сочетание СД и СН существенным

образом отягощает прогноз: СД является маркером худшего прогноза и независимым предиктором смертности в популяции пациентов с СН, с другой стороны, развитие СН у пациентов с СД в 12 раз повышает смертность в сравнении с пациентами с СД без СН [2, 3].

## Патогенетические взаимосвязи СД и СН

Наблюдаемая ассоциация СД и СН может объясняться сразу несколькими очевидными механизмами. Среди пациентов с СД высока распространенность наиболее значимых факторов риска

СН — артериальной гипертензии (АГ) и ИБС. Так, по данным Госрегистра СД в РФ среди пациентов с СД 2-го типа АГ регистрируется в 37,6% случаев, диабетическая макроангиопатия — в 8,3% [1]. Структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов с СД в отсутствие явной кардиальной патологии могут быть прямым следствием комплексных нарушений, ассоциированных с СД (рис. 2).

В таких случаях при клинических признаках СН и отсутствии ИБС, пороков сердца, АГ, врожденных, инфильтративных заболеваний сердца правомочно говорить о наличии диабетической кардиомиопатии (ДКМП). Более 40 лет назад впервые был предложен этот термин как интерпретация наблюдаемой у пациентов с СД клинической картины, соответствующей дилатационной кардиомиопатии (КМП) с низкой фракцией выброса (СН-НФВ) [7]. Однако по современным наблюдениям наиболее типичный фенотип пациента, страдающего ДКМП, — пациент (чаще — пожилая женщина с СД 2-го типа и ожирением), имеющий признаки рестриктивной КМП: небольшую полость левого желудочка (ЛЖ), нормальную фракцию выброса ЛЖ, утолщение стенок и повышенное давление наполнения ЛЖ, увеличение левого предсердия (ЛП), что соответствует СН-СФВ [8]. Часть исследователей полагают, что при СД, как и в общей популяции, рестриктивная КМП/СН-СФВ является стадией, предшествующей формированию дилатационной КМП/СН-НФВ [9, 10], тогда как другие обосновывают независимость этих двух вариантов ДКМП, их клинические и патофизиологические различия [11] (табл. 1).

Предполагается, что при патогенезе дилатационной ДКМП большую роль играют аутоиммунные механизмы, и этот вариант ДКМП более характерен для СД 1-го типа, в отличие от наиболее типичного для СД 2-го типа рестриктивного варианта КМП [11].

Другая сторона проблемы — повышение риска СД у пациентов с СН, которое объясняется также целым рядом установленных на сегодня феноменов: формированием инсулинорезистентности, в генезе которой при СН предположительно играет роль гиперактивация симпатической нервной системы, приводящая к повышению липолиза в жировой ткани и, соответственно, увеличению уровня СЖК, преобладанию глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, снижению захвата глюкозы скелетными мышцами, снижению выра-

Таблица 1

## Характеристика клинических фенотипов диабетической кардиомиопатии

| Параметр                    | Рестриктивная ДКМП                                                                                                                                                                                                   | Дилатационная ДКМП                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Сердечная недостаточность   | СН-СФВ                                                                                                                                                                                                               | СН-НФВ                                                                                                                                                                                                                       |
| ЛЖ                          | ЛЖ нормального размера, гипертрофия стенок, повышена жесткость. ФВ нормальная ( $\geq 50\%$ ). Диастолическая дисфункция                                                                                             | ЛЖ увеличен, ФВ снижена ( $< 50\%$ )                                                                                                                                                                                         |
| Патоморфологические находки | Снижение количества коронарных микрососудов, накопление КПП<br>Кардиомиоциты гипертрофированы, структура саркомеров сохранена, коллаген располагается между кардиомиоцитами (реактивный интерстициальный фиброз)     | Кардиомиоциты мелкие, поврежденные, потеря саркомеров, апоптоз и некроз кардиомиоцитов, обширные зоны фиброза (замещающий фиброз)                                                                                            |
| Механизмы развития          | Более характерен для СД 2-го типа. Ведущие факторы патогенеза: гипергликемия, липотоксичность, накопление конечных продуктов гликирования, обеднение микрососудистого русла, инсулинорезистентность/гиперинсулинемия | Более характерен для СД 1-го типа. Ведущие факторы патогенеза: накопление конечных продуктов гликирования, обеднение микрососудистого русла, аутоиммунные механизмы, меньшее значение — глюкозотоксичность и липотоксичность |

ботки инсулина, а также ограничением физической активности, дисфункцией эндотелия, влиянием цитокинов (лептин, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), потере мышечной массы (рис. 3) [6].

Несмотря на сложность патогенетических взаимодействий между СД и СН, успешное лечение СД и его осложнений позволяет существенно уменьшить риск развития СН (класс ПА, уровень доказательности А) [2]. Тем не менее, как в профилактике наступления СН, так и в предупреждении развития неблагоприятных исходов, нет данных о преимуществах жесткого контроля гликемии [12]. Тем большее значение приобретают аспекты сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов. Учитывая тесную патогенетическую взаимосвязь между СД и СН, подтвержденную эпидемиологическими данными, СН, как частный случай неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, не должна игнорироваться при оценке безопасности терапии СД [13].

#### Гипогликемизирующие препараты и сердечная недостаточность

##### Метформин

Метформин — препарат первого выбора для терапии СД 2-го типа во всем мире и самый назначаемый пероральный сахароснижающий препарат, который используют около 150 млн пациентов по всему миру [14]. Несмотря на более чем полувековой опыт клинического применения, механизм действия метформина стал проясняться только в начале 2000-х годов, когда было установлено, что препарат селективно ингибирует окисление субстратов митохондриальной дыхательной цепи I, следствием чего является снижение продукции АТФ и сопутствующее накопление АДФ и АМФ, что в свою очередь приво-

дит к активации АМФ-зависимой киназы (АМФК) — ключевой протеинкиназы, контролирующей энергетический обмен клетки [14]. Результаты последних экспериментальных работ свидетельствуют, что метформин может иметь целый ряд альтернативных, АМФК-независимых, механизмов действия, что поддерживает значительную интригу в вопросе генеза основного гипогликемизирующего действия препарата, как и его плейотропных эффектов. В экспериментальных работах на животных моделях ДКМП, а также инфаркта миокарда (в том числе реперфузионных повреждений) было показано, что метформин улучшает функцию кардиомиоцитов путем АМФК-опосредованной ир-регуляции аутофагии (важный гомеостатический механизм, подавленный при ДКМП), улучшает митохондриальную организацию, устраняет нарушения релаксации через тиризинкиназа-зависимые изменения захвата кальция, уменьшает постинфарктное ремоделирование, замедляя развитие СН и в целом улучшает кардиальную структуру и функцию [14].

Первые клинические свидетельства кардиопротективных эффектов метформина относятся к исследованию UKPDS, в котором было показано снижение на 32% риска наступления диабет-ассоциированных конечных точек, в том числе и СН. Позже (2005–2010 гг.) целый ряд работ продемонстрировал позитивные кардиальные эффекты метформина: снижение случаев СН в группе метформина в сравнении с препаратами сульфонилмочевины (СМ), отсутствие повышения риска СН с увеличением дозы препарата, низкий риск повторных госпитализаций по поводу СН, снижение смертности от всех причин среди пациентов с СН [15]. Тем не менее, дли-

тельное время в связи с предполагаемым повышением риска лактоацидоза метформин был противопоказан при наличии СН. Последние данные, однако, свидетельствуют о необоснованности таких ограничений и, соответственно, безопасности препарата у пациентов с СД и СН, в том числе со сниженной функцией почек [16]. Так, в опубликованном метаанализе были оценены результаты 9 исследований (34 504 пациента с СД и СН), которые включали 6 624 пациента (19%), получавших метформин. Было продемонстрировано, что применение препарата ассоциировано с 20% снижением смертности от всех причин в сравнении с другими сахароснижающими средствами; не связано с пользой или вредом у пациентов со сниженной ФВ ( $< 30\%$ ) и СД; не связано с повышением риска смерти у лиц с СД и нарушением функции почек (было отмечено незначительное снижение смертности от всех причин); ассоциируется со снижением госпитализации по поводу всех причин и госпитализаций, связанных с СН; не обнаруживает различий в развитии лактоацидоза в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [16]. Другой проведенный анализ риска развития лактоацидоза у пациентов с СД и СН также позволяет заключить, что метформин — крайне редкая причина лактоацидоза, в большей степени связанного с предсуществующими предрасполагающими факторами, и применение метформина ассоциировано с улучшением исходов скорее, чем с повышением риска [17]. Клиническая эффективность (улучшение функционального класса (ФК) СН, показателей центральной гемодинамики, функциональных возможностей пациентов, качества жизни, уменьшение числа декомпенсации СН) и безопасность применения

метформина (отсутствие случаев лактоацидоза) были подтверждены и в небольшом российском клиническом исследовании в группе пациентов с СД 2-го типа и СН II–III ФК и ФВ < 45% [18]. Исходя из результатов исследований с 2006 г. в США, с 2010 г. в Канаде строгие противопоказания к применению метформина были заменены рекомендациями его осторожного использования при тяжелых стадиях СН. В клинических рекомендациях Канадской и Американской диабетических ассоциаций (Canadian Diabetes Association, American Diabetes Association), также как и в рекомендациях Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC), метформин позиционируется как препарат первого выбора у пациентов с СН и СД [19–21]. Позицию зарубежных коллег разделяют и отечественные эксперты-кардиологи [2]. В некотором противоречии с актуальной позицией кардиологического сообщества остаются осторожные рекомендации отечественных специалистов-эндокринологов ограничительного применения метформина у пациентов с СД 2-го типа: препарат рекомендуется использовать у больных СД 2-го типа и СН I–II ФК и сохраненной функцией почек и, соответственно, не применять у больных с СН III–IV ФК и СН, требующей госпитализации [22]. Возможно, в будущем результаты масштабных проспективных клинических исследований, спланированных с целью оценки связанных с СН событий и сердечно-сосудистых исходов в целом при применении метформина, смогут поставить окончательную точку в позиции препарата в группе пациентов с СН.

#### Тиазолидионы

Тиазолидионы показали большой потенциал в рамках патогенетической терапии СД 2-го типа и были достаточно востребованы вплоть до недавнего времени, однако риск неблагоприятных сердечно-сосудистых побочных эффектов негативно сказался на реальной клинической практике их применения. Так, с 2010 г. в терапии СД 2-го типа в Европе не используется росиглитазон, в то же время в США, после приостановки применения в 2010 г., уже в 2013 г. росиглитазон был возвращен на рынок после коррекции инструкции по применению. Проблема сердечно-сосудистой безопасности остается основным лимитирующим фактором использования глитазонов. К тому же механизм кардиотоксичности последних препаратов этого класса (росиглитазон, пиогли-

тазон) до сих пор точно не установлен, предполагается, что он носит вторичный характер, а следовательно, развивается в малопредсказуемой манере и часто — у пациентов с предрасполагающими сердечно-сосудистыми заболеваниями [23]. Известно, что и росиглитазон и пиоглитазон блокируют АТФ-зависимые К-каналы (КАТФ), вызывая неблагоприятные электрофизиологические изменения и повышая риск фибрилляции желудочков во время экспериментальной ишемии [23]. Показано также, что росиглитазон индуцирует клеточный апоптоз за счет повышения активности каспазы 3, фрагментации ДНК, повышения фосфорилирования р38МАРК сигнального пути [24]. Кроме того, появляются новые экспериментальные свидетельства того, что собственно активация PPAR $\gamma$  может приводить к изменению активности генов транскрипционных каскадов (результат — повышение экспрессии предсердного натрийуретического пептида, В-типа натрийуретического пептида, коллагенов I, III типов, фибронектина), ответственных за формирование гипертрофии миокарда («rosiglitazone-induced myocardial hypertrophy») как важного фактора риска развития СН [24, 25]. Глитазоны вызывают задержку жидкости (ассоциировано со снижением гемоглобина и гематокрита), отеки и прибавку массы тела (около 1–3 кг), что особенно выражено при одновременном применении инсулина. Предположительные механизмы задержки жидкости — ретенция натрия, увеличение объема плазмы крови через PPAR $\gamma$ -зависимый механизм, повышение эндотелиальной проницаемости и кишечного ионного транспорта [3]. По данным метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) терапия глитазонами ассоциируется с повышением риска СН (RR 1,72 (1,22,42)) без повышения риска сердечно-сосудистой смерти [26], также терапия росиглитазоном повышает риск СН в 2 раза в сравнении с плацебо [27]. Несмотря на химическое сходство, вероятно, пиоглитазон имеет несколько более выгодный профиль сердечно-сосудистых эффектов [25, 29, 30]. Тем не менее по данным широко обсуждаемого исследования PROactiv, включавшего 5238 пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями либо с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, вместе с улучшением некоторых факторов риска (уровень холесте-

рина липопротеидов высокой плотности, артериальное давление, HbA<sub>1c</sub>) и положительной динамикой по вторичной комбинированной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, инсульт) было зарегистрировано значимое повышение смертности от всех причин [28]. Таким образом, на сегодняшний день установлено, что глитазоны повышают риск СН, но пока не ясно точно, влияют ли они на смертность [3, 30]. Препараты тиазолидиндионов не должны применяться у пациентов с любой стадией СН [22].

#### Препараты сульфонилмочевины

Препараты сульфонилмочевины по механизму действия являются блокаторами КАТФ-каналов (митохондриальных и сарколеммных), с чем связана их потенциальная кардиотоксичность: блокада КАТФ-каналов в сарколемме может приводить к укорочению потенциала действия и индуцировать тахикардию, блокада митохондриальных КАТФ-каналов ведет к увеличению продукции реактивных форм кислорода, повышению оксидативного стресса, митохондриальной дисфункции и открытию митохондриальных проницаемых временных пор (митохондриальные мегапоры, «mitochondrial permeability transition pores», MPTP) [23]. Открытие MPTP, выполняющих структурную, метаболическую и регуляторную функцию, является фактором реперфузионных повреждений миокарда, а выраженное открытие MPTP через высвобождение в цитоплазму кардиомиоцита белков апоптоза (апоптоз-индуцирующий фактор, вторичный митохондриальный активатор каспаз, прокаспазы) и цитохрома С определяет появление биохимических и морфологических признаков апоптоза [31].

Влияние препаратов СМ на сердечно-сосудистые риски — одна из наиболее острых проблем фармакотерапии СД 2-го типа, учитывая широчайшую практику их применения. СМ — по-прежнему один из самых назначаемых классов гипогликемизирующих препаратов. В исследовании UKPDS 33 препараты СМ не были ассоциированы с развитием СН [32]. Результаты РКИ последних лет, как и данные метаанализов, указывают на повышенный риск госпитализаций по поводу СН [33]. Недавно опубликованный ретроспективный анализ 127 555 пациентов с СД 2-го типа, отобранных из 18 млн популя-

ции, показал, что среди пациентов, получавших СМ, в сравнении с пациентами, находившимися на терапии иДПП-4, повышен риск госпитализаций по поводу СН [34]. Безопасность тиазолидинионов и СМ в отношении СН была оценена в недавно опубликованном системном обзоре и метаанализе, выполненном в рамках проекта оценки безопасности и побочных реакции при СД — SAFEGUARD (<http://www.safeguard-diabetes.org/>). Из 44 исследований сердечно-сосудистой безопасности в анализ было включено 12 когортных исследований (суммарное количество пациентов — более 967 тыс. человек), оценивавших риск развития СН и позволявших проводить сравнительную оценку: 5 исследований — сравнение росиглитазона и пиоглитазона; 3 — сравнение глитазонов и метформина; 2 — сравнение глитазонов и СМ; 5 — сравнение СМ и метформина. В результате было показано, что риск СН на фоне приема росиглитазона на 20% выше, чем на фоне пиоглитазона, и на 40% выше, чем на фоне приема метформина (риски пиоглитазона и метформина практически совпадали); риск СН на фоне СМ на 20% выше, чем на фоне метформина [30]. Таким образом, противоречивость данных, как и определенные недостатки обсуждаемых работ (в частности, отсутствие прямых сравнительных исследований между препаратами внутри класса СМ), не позволяет на сегодняшний день обозначить уровень сердечно-сосудистой безопасности СМ. По крайней мере, следует соблюдать осторожность в применении СМ у пациентов с СН, однозначно исключая использование глибенкламида в терапии СД 2-го типа [20–23].

#### **Агонисты рецептора глюкокоподобного пептида 1 (АрГПП1)**

На сегодня имеются данные ряда экспериментальных работ, показавших повышение утилизации глюкозы миокардом, увеличение сократимости ЛЖ и сердечного выброса на животных моделях СН (свиньи, собаки, крысы) [35–37], а также ограниченного числа небольших клинических исследований [38, 39]. В небольшом клиническом исследовании в группе пациентов с СД 2-го типа и СН-СФВ (ФВ  $\leq 35\%$ , СН III–IV ФК) внутривенная инфузия эксенатида приводила к увеличению сердечного индекса как результат положительного хронотропного действия, с сопутствующим снижением давления заклинивания легочной артерии [40].

Другое сравнительное наблюдение 12 пациентов с выраженной СН (III–IV ФК) на фоне 5-недельной инфузии ГПП1 и 9 пациентов с СН, получавших стандартную терапию, также показало улучшение функции ЛЖ (увеличение ФВ) и функциональных показателей пациентов (тест 6-минутной ходьбы, качество жизни) [41]. Недавно были озвучены результаты первого проспективного исследования сердечно-сосудистой безопасности АрГПП1 — ELIXA (NCT01147250; 6068 участников; группа ликсисенатида\* —  $n = 3034$ ; группа плацебо —  $n = 3034$ ; средний возраст 60 лет, средняя длительность СД 2-го типа — 9,3 года) [42]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах исследование ликсисенатида у пациентов с СД 2-го типа и острым коронарным синдромом (83% — острый инфаркт миокарда, 13% — нестабильная стенокардия) завершилось в 2013 г. Исходно у 22,3% в группе плацебо и у 22,5% пациентов группы ликсисенатида имелись проявления СН. В результате по первичной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) не было выявлено различий между группами (13,4% и 13,2% соответственно; HR 1,02; CI: 0,89–1,17). Анализ составляющих вторичной конечной точки показал, что частота госпитализаций по поводу СН не различалась между группами (HR 0,96; CI: 0,75–1,23). В ближайшие годы будет завершен целый ряд РКИ, ставивших своей целью оценку сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2-го типа на фоне терапии АрГПП1: LEADER (лираглутид/плацебо,  $n = 8754$ , завершение — 2018 г.); SUSTAIN 6 (симаглутид\*/плацебо;  $n = 6000$ ; завершение — 2016 г.); EXSEL (эксенатид LR/плацебо;  $n = 9500$ ; завершение — 2018 г.); REWIND (дулоглутид/плацебо;  $n = 9600$ ; завершение — 2018 г.) [43].

#### **Ингибиторы дипептидил-пептидазы 4-го типа (иДПП4)**

Недавно были опубликованы результаты проспективного плацебо-контролируемого исследования сердечно-сосудистой безопасности саксаглиптина — SAVOR-TIMI, включавшего 16492 пациента с СД 2-го типа (саксаглиптин —  $n = 8280$ ; плацебо —

$n = 8212$ ), имевших в анамнезе сердечно-сосудистое событие или высокий риск его развития. Исходно 82% пациентов имели АГ, 12,8% — СН. По результатам исследования не было получено различий между группой саксаглиптина и группой плацебо по канонической первичной комбинированной конечной точке (МАСЕ: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) и вторичной конечной точке (МАСЕ+), включавшей дополнительно госпитализации по поводу нестабильной стенокардии/коронарной реваскуляризации/СН. В то же время было установлено повышение частоты госпитализаций по поводу СН на 27% (3,5% в группе саксаглиптина и 2,8% в группе плацебо,  $p = 0,007$ ; RR 1,27; 95% CI: 1,07–1,51) без повышения смертности. Наиболее сильными предикторами госпитализации по поводу СН были предшествующая СН, СКФ  $< 60$  мл/м<sup>2</sup> и соотношение альбумин/креатинин. Кроме того, была установлена прямая корреляционная связь между уровнем NT-мозгового натрийуретического пептида и риском СН на фоне саксаглиптина. Не выявлялись различия между группами в уровне тропонина Т и С-реактивного белка, что было расценено как свидетельство отсутствия активации воспаления и прямой кардиотоксичности саксаглиптина [44]. Возможные механизмы повышения риска декомпенсации СН на фоне саксаглиптина до сих пор дискутируются, предполагается возможное вмешательство иДПП4 в процессы деградации множества вазоактивных пептидов, прежде всего мозгового натрийуретического пептида, уровень которого значительно повышается у пациентов с СН [45]. В то же время следует отметить, что исходно в группе саксаглиптина в сравнении с группой плацебо было больше пациентов, принимавших тиазолидинионы (6,2% и 5,7% соответственно), что, возможно, могло повлиять на результат в отношении СН [46].

Первое крупное популяционное исследование клинических исходов при СД 2-го типа на фоне терапии ситаглиптином (ретроспективное когортное исследование, 72738 пациентов, средний возраст 52 года, 11% получали ситаглиптин) продемонстрировало отсутствие какого бы то ни было влияния препарата на риск госпитализации и смертность [47]. Однако исследование, проведенное в специфической популяции — в группе пациентов с СД 2-го типа и установленной СН, показало

\* Препарат в РФ не зарегистрирован.

противоположные результаты. Данные первого популяционного исследования безопасности ситаглиптина у пациентов с СД 2-го типа и СН были опубликованы в 2014 г. В когортном исследовании, ставившем целью оценить эффекты ситаглиптина (в том числе анализировались госпитализации по поводу СН и смерти вследствие СН) и включавшем 7620 больных (средний возраст 54 года, 58% мужчин), было установлено, что применение ситаглиптина не было связано с повышением госпитализаций по поводу всех причин или увеличением смертности, но пациенты, получавшие препарат, имели достоверно более высокий риск госпитализаций по поводу СН (12,5%; aOR: 1,84, 95% CI: 1,16–2,92) [48]. Оба обсуждаемых исследования, будучи наблюдательными, имели целый ряд исходных особенностей, подразумевающих осторожную интерпретацию результатов. В связи с этим особого внимания, безусловно, заслуживают результаты недавно завершившего РКИ TECOS — двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина в группе с 14671 пациентом с СД 2-го типа с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе СН (18%)) и факторами сердечно-сосудистого риска. В результате не было получено различий между группой ситаглиптина и группой плацебо по первичной (время до сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии) и вторичной конечным точкам. Различий в частоте госпитализаций по поводу СН также не было отмечено. В исследовании TECOS ситаглиптин в целом продемонстрировал нейтральный (сравнимый с плацебо) эффект в отношении развития сердечно-сосудистых событий [49].

Плацебо-контролируемое исследование безопасности алоглиптина (EXAMINE, алоглиптин —  $n = 2701$ ; плацебо —  $n = 2679$ ) у пациентов с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией (около 28% пациентов в обеих группах имели СН) также не выявило каких-либо значимых эффектов препарата в отношении СН-ассоциированных событий в *post hoc* анализе. В отличие от SAVOR-TIMI не было выявлено взаимосвязи между уровнем мозгового натрийуретического пептида и СН в группе алоглиптина [50]. Недавно опубликованные

метаанализы исследований вилдаглиптина (40 РКИ) и линаглиптина (19 РКИ) не выявили различий в частоте госпитализаций по поводу СН между группами иДПП4 и соответствующими группами сравнения [51]. В 2018 г. ожидаются результаты двух проспективных исследований сердечно-сосудистой безопасности линаглиптина у пациентов с СД 2-го типа: CAROLINA (NCT01243424;  $n = 6000$ , препарат сравнения — глимепирид) и CARMELINA (NCT01897532;  $n = 8300$ , плацебо-контроль) [43].

Несмотря на результаты обсужденных выше исследований, нельзя игнорировать противоположные данные метаанализов, которые демонстрируют наличие ассоциации между классом иДПП4 и повышенным риском развития острой СН, новых случаев СН и госпитализаций по поводу СН [52–55]. Таким образом, представляется рациональным воздержаться от окончательных выводов о безопасности иДПП4 при СН, по крайней мере до тех пор, пока не будут установлены возможные механизмы развития этих эффектов [22].

#### Эмпаглифлозин

Обязательное условие сердечно-сосудистой безопасности — новая тенденция в регулировании применения гипогликемизирующих средств на начальных этапах выхода препарата на рынок. Учитывая получение новых, иногда совершенно неожиданных данных о позитивных, нейтральных или негативных сердечно-сосудистых эффектах средств для терапии СД 2-го типа, вполне объяснимо пристальное внимание к препаратам новых классов. С 2012 г. в мировой диабетологической практике начали применяться препараты класса селективных ингибиторов почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) в монотерапии и в комбинированной терапии СД 2-го типа. В 2014 г. в мировую и отечественную клиническую практику вошел новый препарат этого класса эмпаглифлозин. Эмпаглифлозин — ингибитор SGLT2, демонстрирующий *in vitro* в отношении SGLT2 в  $> 2500$  раз большую селективность в сравнении с SGLT1 (значимо экспрессируется в сердце, а также в кишечнике, трахее, мозге, почках, яичках, простате [56]) и в  $> 3500$  раз — в сравнении с SGLT4 (экспрессируется в кишечнике, трахее, почках, печени, мозге, легких, матке, поджелудочной железе) [57]. Эмпаглифлозин уменьшает почечную реабсорбцию глюкозы и увеличивает выведение глюкозы с мочой, уменьшая тем самым гипергликемию,

ассоциированно с осмотическим диурезом снижает вес и артериальное давление без увеличения частоты сердечных сокращений, снижает артериальную жесткость и сосудистое сопротивление, демонстрирует положительный эффект в отношении альбуминурии, гиперурикемии [58]. Сердечно-сосудистая безопасность эмпаглифлозина изучалась в многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы EMPA-REG Outcome (NCT01131676). В исследовании участвовали 42 страны, 590 клинических центров. Критерии включения: пациенты с СД 2-го типа в возрасте  $\geq 18$  лет, ИМТ  $\leq 45$  кг/м<sup>2</sup>, HbA<sub>1c</sub> 7–10% (средний HbA<sub>1c</sub> 8,1%), рСКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD), наличие подтвержденного сердечно-сосудистого заболевания (в том числе ИБС, АГ, инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, заболевание периферических артерий). Исследователями была сформирована общая группа пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском (средний возраст в группе — 63,1 года, средний стаж СД 2-го типа — 10 лет) и проведена рандомизация на три группы: группа плацебо ( $n = 2333$ ), группа эмпаглифлозина 10 мг/сут (Эмпа10) ( $n = 2345$ ) и группа эмпаглифлозина 25 мг/сут (Эмпа25) ( $n = 2342$ ). Исходно до 81% пациентов получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецептора ангиотензина (иАПФ/БРА), 65% —  $\beta$ -блокаторы, 43% — диуретики, 6% — антагонист минералокортикоидного рецептора (AMR). Исследование длилось вплоть до наступления 691 события, соответствующего компонентам первичной конечной точки (MACE, сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт или нефатальный инсульт) — медиана длительности лечения — 2,6 года, медиана длительности наблюдения — 3,1 года. Все сердечно-сосудистые исходы ретроспективно оценивались двумя комитетами экспертов (для кардиологических и неврологических событий). К анализируемым исходам также относились госпитализации по поводу СН, суммарно — госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть (за исключением фатальных инсультов), повторные госпитализации по поводу СН, зарегистрированные исследователем случаи СН, назначение петлевых диуретиков, смерть вследствие СН, госпитализации по всем причинам (госпитализации вследствие наступления любого неблагоприятного события). Проводился дополнительно анализ в подгруппах,

Таблица 2

Исходы, связанные с СН и госпитализация по поводу всех причин, абс. (%)

| Показатель                                                 | Плацебо, n = 2333 | Эмпаглифлозин, n = 4687 | HR (95% ДИ)      | p       |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|------------------|---------|
| Госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть | 198 (8,5)         | 265 (5,7)               | 0,66 (0,55–0,79) | < 0,001 |
| Госпитализация или смерть вследствие СН                    | 104 (4,5)         | 129 (2,8)               | 0,61 (0,47–0,79) | < 0,001 |
| Госпитализация по поводу СН                                | 95 (4,1)          | 126 (2,7)               | 0,65 (0,50–0,85) | 0,002   |
| СН, зарегистрированная исследователем                      | 143 (6,1)         | 204 (4,4)               | 0,70 (0,56–0,87) | 0,001   |
| Тяжелая СН, зарегистрированная исследователем              | 136 (5,8)         | 192 (4,1)               | 0,69 (0,55–0,86) | 0,001   |
| Госпитализация по всем причинам                            | 925 (39,6)        | 1725 (36,8)             | 0,89 (0,82–0,96) | 0,003   |

сформированных исходя из исходных характеристик, включая наличие/отсутствие зарегистрированной исследователем СН.

По результатам было показано, что в сравнении с плацебо лечение пациентов с СД 2-го типа эмпаглифлозином дополнительно к стандартной терапии снижает частоту наступления первичной точки (MACE), сердечно-сосудистую смертность и смертность от всех причин [59]. Эмпаглифлозин также снижал частоту госпитализаций по всем причинам, частоту госпитализаций по поводу СН и по другим причинам (табл. 2).

Была отмечена более низкая частота случаев необходимости применения петлевых диуретиков в группе эмпаглифлозина. Препарат снижал частоту комбинированных исходов: госпитализаций по поводу СН или назначение петлевых диуретиков (HR 0,63, 95% CI: 0,54–0,73;  $p < 0,001$ ); госпитализаций по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти или назначение петлевых диуретиков (HR 0,64, 95% CI: 0,56–0,73;  $p < 0,001$ ). Учитывая достаточно быстрое наступление эффектов в отношении СН, можно предполагать, что из возможных механизмов кардиопротективного действия эмпаглифлозина, обсужденных ранее [60], индукция осмотического диуреза, прямые эффекты на объем плазмы и ретенцию натрия, снижение сосудистой жесткости

с уменьшением постнагрузки на сердце, снижение артериального давления имеют более весомое значение. При анализе полученных результатов закономерно возникает вопрос о «специфичности» позитивных эффектов препарата для пациентов с исходной СН. Для возможного ответа на этот вопрос был проведен субанализ в группах пациентов с исходной СН и без таковой. Следует отметить, что в целом пациентов с исходно зарегистрированной СН было относительно немного — 10,1% (группа плацебо — 10,5%; группа эмпаглифлозина — 9,9%). Среди пациентов с исходной СН все значимые сердечно-сосудистые исходы (табл. 3) регистрировались в 2–6 раз чаще, чем среди пациентов без СН.

Результаты анализа субгрупп пациентов с исходным наличием/отсутствием СН свидетельствуют, что эмпаглифлозин имеет преимущества перед плацебо по показателям «госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть», «госпитализация по поводу СН», «сердечно-сосудистая смерть», «смертность от всех причин» в субгруппе пациентов без исходной СН и сравнимые с плацебо эффекты по тем же показателям в субгруппе пациентов с исходной СН. При этом, по сравнению с пациентами без исходной СН, пациенты с СН в начале исследования были несколько старше, имели больший вес и индекс массы тела, чаще имели

СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, анамнез перенесенного инфаркта миокарда или мерцательную аритмию, чаще получали инсулин, диуретики,  $\beta$ -блокаторы, иАПФ/БРА, АРМ. У всех пациентов с исходной СН (группа плацебо и группа эмпаглифлозина) регистрировалась большая частота нежелательных явлений (НЯ), в том числе потребовавших прекратить лечение, в сравнении с пациентами без СН. В то же время в группе эмпаглифлозина в сравнении с плацебо отмечалась меньшая частота всех НЯ, серьезных НЯ и НЯ, потребовавших отмены препарата.

Таким образом, по результатам исследования EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин в дополнение к стандартной терапии снижает риск госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти на 34% (для предотвращения одной госпитализации по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти необходимо лечить 35 пациентов в течение 3 лет). Применение эмпаглифлозина у пациентов с СН по профилю безопасности не уступает плацебо.

В заключение, предотвращение развития симптомной СН, замедление прогрессирования болезни, снижение частоты госпитализации и улучшение прогноза больных — обязательные аспекты терапии СН [2]. Безопасное в отношении сердечно-сосудистых исходов применение гипогликемизирующих препаратов — дополнительная задача в лечении пациентов с СН и СД 2-го типа. В терапии СД 2-го типа на фоне СН ограничение использования в той или иной (в большинстве случаев окончательно не определенной) степени касаются практически всех сахароснижающих препаратов.

Эмпаглифлозин — единственный антидиабетический препарат, продемонстрировавший в крупном проспективном исследовании не только безопасность, но и преимущества применения — улучшение исходов, связанных с СН у пациентов с СД 2-го типа и установленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. ■

Таблица 3

Исходы, связанные с СН, сердечно-сосудистая смертность и смертность от всех причин, абс./%. Цитируется согласно D. Fitchett et al. [58]

| Показатель                                                 | Пациенты с СН исходно |                        | HR (95% ДИ)      | Пациенты без СН исходно |                         | HR (95% ДИ)      |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|
|                                                            | Плацебо, n = 244      | Эмпаглифлозин, n = 462 |                  | Плацебо, n = 2089       | Эмпаглифлозин, n = 4225 |                  |
| Госпитализация по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть | 49/20,1               | 75/16,2                | 0,72 (0,50–1,04) | 149/7,1                 | 190/4,5                 | 0,63 (0,51–0,78) |
| Госпитализация по поводу СН                                | 30/12,3               | 48/10,4                | 0,75 (0,48–1,19) | 65/3,1                  | 78/1,8                  | 0,59 (0,43–0,82) |
| Сердечно-сосудистая смерть                                 | 27/11,1               | 38/8,2                 | 0,71 (0,43–1,16) | 110/5,3                 | 134/3,2                 | 0,60 (0,47–0,77) |
| Смертность от всех причин                                  | 35/14,3               | 56/12,1                | 0,79 (0,52–1,20) | 159/7,6                 | 213/5,0                 | 0,66 (0,51–0,81) |

# Джардинс – легкое решение весомых проблем

**Джардинс – инновационный препарат класса SGLT2<sup>#</sup> ингибиторов для терапии сахарного диабета 2 типа, который может быть назначен как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином<sup>1</sup>**

## Джардинс

- значимое снижение HbA<sub>1c</sub><sup>2-5</sup> и дополнительно снижение массы тела<sup>2-5\*</sup>
- эффективное дополнение к текущей сахароснижающей терапии, включая метформин, метформин + препараты СМ и инсулин<sup>2-5</sup>
- низкий риск развития гипогликемии, обусловленный инсулиннезависимым механизмом действия<sup>1</sup>
- удобный прием – 1 раз в сутки<sup>1</sup>

**Джардинс**  
(эмпаглифлозин)



<sup>#</sup>SGLT2 – натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа

<sup>1</sup>Гипотетический пациент

\* Джардинс не предназначен для снижения массы тела

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДЖАРДИНС

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение: ЛП-002735 от 28.11.2014. Торговое наименование: Джардинс. МНН: эмпаглифлозин. Лекарственная форма/состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит активное вещество эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Фармакодинамика: эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи. Инсулиннезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску развития гипогликемии. Эффективность эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение которым метформина считается нецелесообразным в виду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, беременность, период грудного вскармливания, возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1, детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: пациентам с риском развития гиповолемии: при применении гипотензивных препаратов (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; у пациентов старше 75 лет; при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином из-за риска развития гипогликемии; при инфекциях мочеполовой системы. Способ применения и дозы: монотерапия или комбинированная терапия: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, внутрь. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Особые группы пациентов: при почечной недостаточности с СКФ от 45 до 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> коррекции дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> применять препарат не рекомендуется в связи с неэффективностью. Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Побочное действие: общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены ниже с указанием их абсолютной частоты. Частота нежелательных явлений представлена в виде следующей градации: очень частые (≥ 1/10), частые (от ≥ 1/100 до < 1/10). Очень частые. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином); гиповолемия. Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции; инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной инструкции по применению препарата Джардинс. Особые указания: препарат Джардинс не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В рекомендуемой суточной дозе препарата Джардинс содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. При совместном применении препарата Джардинс с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс, пер. уд. ЛП-002735 от 28.11.2014. 2. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:208-219. 3. Häring HU et al. Diabetes Care. 2014;37:1650-1659. 4. Häring HU et al. Diabetes Care. 2013;36:3396-3404. 5. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2014;37:1815-1823.

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Берингер Ингельхайм»:  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20  
www.boehringer-ingelheim.ru

 **Boehringer  
Ingelheim**

## Литература

- Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. 2015. 18 (3). С. 5–23.
- Мареев В. Ю., Азеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14, № 7 (81). С. 379–472.
- MacDonald M. R., Petrie M. C., Hawkins N. M. et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure // Eur Heart J. 2008. № 29. P. 1224–1240.
- Shah A. D., Langenberg C., Rapsomaniki E. et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. № 3. P. 105–113.
- Kannel W. B., Hjortland M., Castelli W. P. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study // Am J Cardiol. 1974. № 34. P. 29–34.
- Campbell P., Krim S., Ventura H. The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes — A Review Of The Epidemiology And Outcomes // Cardiac Failure Review. 2015. № 1 (1). P. 8–10.
- Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y. Z. et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis // Am J Cardiol. 1972. № 30. P. 595–602.
- Seferovic P. M., Paulus W. J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes // Eur Heart J. 2015. № 36. P. 1718–1727.
- Fang Z. Y., Prins J. B., Marwick T. H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications // Endocrine Rev. 2004. № 25. P. 543–567.
- Maisch B., Alter P., Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy — fact or fiction? // Herz. 2011. № 36. P. 102–115.
- Seferovic P. M., Paulus W. J. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes // Eur Heart J. 2015. № 36. P. 1718–1727.
- Turnbull F. M., Abraira C., Anderson R. J. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // Diabetologia. 2009. № 52. P. 2288–2298.
- McMurray J. J., Gerstein H. C., Holman R. R., Pfeffer M. A. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that cannot longer be ignored // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. № 2. P. 843–851.
- Pryor R., Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets // Biochem. J. 2015. № 471. P. 307–322.
- Azimova K., San Juan Z., Mukherjee D. Cardiovascular Safety Profile of Currently Available Diabetic Drugs // The Ochsner Journal. 2014. № 14. P. 616–632.
- Eurich D. T., Weir D. L., Majumdar S. R. et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients // A. Circ Heart Fail. 2013. № 6. P. 395–402.
- Khurana R., Malik I. S. Metformin: safety in cardiac patients // Postgrad Med J. 2010. № 86 (1016). P. 371–373.
- Ланина Ю. В., Нарусов О. Ю., Мареев В. Ю. и др. Эффективность и безопасность применения метформина у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Результаты исследования «Рациональная Эффективная Многокомпонентная терапия в БОрьбе с Сахарным Диабетом у больных ХСН» (РЭМБО-СД ХСН) // Кардиология. 2008. № 3. С. 58–68.
- McMurray J. J., Adamopoulos S., Anker S. D. et al. Esc guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J. 2012. № 33. P. 1787–1847.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian diabetes association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada // Can J Diabetes. 2008. № 32. S1–S20.
- Standards of medical care in diabetes-2012. American Diabetes Association // Diabetes care. 2012. № 35. S11–S63.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, 7-й выпуск // Сахарный диабет. 2015. № 18 (1 S). С. 1–112.
- Varga Z. V., Ferdinandy P., Ilaudet L., Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015. № 309. H1453–H1467.
- Palee S., Chattipakorn S., Phrommintikul A., Chattipakorn N. PPAR $\gamma$  activator, rosiglitazone: Is it beneficial or harmful to the cardiovascular system? // World J Cardiol. 2011. № 3 (5). P. 144–152.
- Verschuren L., Wielinga P. Y., Kelder T. et al. A systems biology approach to understand the pathophysiological mechanisms of cardiac pathological hypertrophy associated with rosiglitazone // BMC Med Genomics. 2014. № 7. P. 35. DOI: 10.1186/1755–8794–7–35.
- Lago R. M., Singh P. P., Nesto R. W. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type-2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials // Lancet. 2007. № 370. P. 1112–1136.
- Komajda M., McMurray J. J., Beck-Nielsen H. et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial // Eur Heart J. 2010. № 31. P. 824–831.
- Erdmann E., Charbonnel B., Wilcox R. G. et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08) // Diabetes Care. 2007. № 30. P. 2773–2778.
- Tzoulaki I., Molokhia M., Curcin V. et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database // BMJ. 2009. № 339. b4731.
- Varas-Lorenzo C., Margulis A. V., Pladevall M. et al. The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs: systematic review and meta-analysis of published observational studies // BMC Cardiovascular Disorders. 2014. № 14. P. 129. DOI: 10.1186/1471–2261–14–129.
- Новиков В. Е., Лещенкова О. С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76, № 5. С. 37–47.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared withconventional treatment and risk of complications in patientswith type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998. № 352. P. 837–853.
- Karter A. J., Ahmed A. T., Liu J. et al. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heartfailure // Diabet Med. 2005. № 22. P. 986–993.
- Fadini G. P., Avogaro A., Esposito L. D. et al. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database // Eur. Heart J. 2015. № 36. P. 2454–2462.
- Kavianipour M., Ehlers M. R., Malmberg K. et al. Glucagon-like peptide-1 (7–36) amide prevents the accumulation of pyruvate and lactate in the ischemic and non-ischemic porcine myocardium // Peptides. 2003. № 24. P. 569–578.
- Poornima I., Brown S. B., Bhashyam S. et al. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat // Circulation Heart Failure. 2008. № 1. P. 153–160.
- Nikolaidis L. A., Elahi D., Hentosz T. et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy // Circulation. 2004. № 110. P. 955–961.
- Thrainsdottir I., Malmberg K., Olsson A. et al. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure // Diab Vasc Dis Res. 2004. № 1. P. 40–43.
- Nikolaidis L. A., Mankad S., Sokos G. G. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion // Circulation. 2004. № 109. P. 962–965.
- Nathanson D., Ullman B., Lofstrom U. et al. Effects of intravenous exenatide in type 2 diabetic patients with congestive heart failure: a double-blind, randomised controlled clinical trial of efficacy and safety // Diabetologia. 2012. № 55. P. 926–935.

41. Sokos G. G., Nikolaidis L. A., Mankad S. et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure // J Cardiac Fail. 2006. № 12. P. 694–699.
42. Bentley-Lewis R., Aguilar D., Riddle M. C. et al. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo // Am Heart J. 2015. № 169. P. 631–638.
43. www.clinicaltrials.gov.
44. Scirica B. M., Braunwald E., Raz I. et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial // Circulation. 2014. № 130. P. 1579–1588.
45. Margulis A. V., Pladevall M., Riera-Guardia N. et al. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle-Ottawa Scale and the RTI item bank // Clin Epidemiol. 2014. № 6. P. 1–10.
46. Zhong J., Goud A., Rajagopalan S. Glycemia Lowering and Risk for Heart Failure Recent Evidence from Studies of Dipeptidyl Peptidase Inhibition // Circ Heart Fail. 2015. № 8. P. 819–825.
47. Eurich D. T., Simpson S., Senthilselvan A. et al. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study // BMJ. 2013. № 346. f2267.
48. Weir D. L., McAlister F. A., Senthilselvan A. et al. Sitagliptin Use in Patients With Diabetes and Heart Failure: A Population-Based Retrospective Cohort Study // JACC Heart Fail. 2014. № 2 (6). P. 573–582.
49. Галстян Г. Р. Кардиоваскулярные эффекты ингибиторов ДПП-4 с точки зрения доказательной медицины. TECOS: много ответов, остались ли вопросы? // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 4 (32). С. 38–44.
50. White W. B., Cannon C. P., Heller S. R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med. 2013. № 369. P. 1327–1335.
51. McInnes G., Evans M., Del Prato S. et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17000 patients // Diabetes Obes Metab. 2015. № 17. P. 1085–1092.
52. Monami M., Dicembrini I., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014. № 24. P. 689–697.
53. Udell J., Cavender M., Bhatt D. et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a metaanalysis of randomised controlled trials // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. № 3. P. 356–366.
54. Wu S., Hopper I., Skiba M., Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants // Cardiovasc Ther. 2014. № 32. P. 147–158.
55. Savarese G., Perrone-Filardi P., D'amore C. et al. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: a meta-analysis // Int J Cardiol. 2015. № 181. P. 239–244.
56. Santer R., Calado J. Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target // Clin J Am Soc Nephrol. 2010. № 5. P. 133–141. DOI: 10.2215/CJN.04010609.
57. 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.
58. Fitchett D., Zinman B., Wanner Ch. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial // Eur. Heart J. 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv728.
59. 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/.
60. Друк И. В., Нечаева Г. И. Снижение сердечно-сосудистых рисков при сахарном диабете 2-го типа: новый класс препаратов — новые перспективы // Лечащий Врач. 2015. № 12. С. 39–43.

# 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](http://www.lvrach.ru)

Реклама

# Эволюция взглядов на половую идентичность

Е. К. Кудряшова

А. С. Масель

И. Л. Никитина<sup>1</sup>, доктор медицинских наук

ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Рассмотрены современные теории и взгляды на половую идентичность, особенности половой дифференцировки и половой идентичности у детей. Проблема половой дифференцировки мозга и гендерных ролей у детей остается одной из ведущих в психологии, генетике и педиатрии.

**Ключевые слова:** дети, пол, половая идентичность, половая дифференцировка.

**Abstract.** Modern theories and views on sexual identity were considered, as well as characteristics of sexual differentiation and sexual identity in children. The issue of sexual identity of the brain and gender roles in children remains one of the key problems in psychology, genetics and pediatrics.

**Keywords:** children, sex, sexual identity, sexual differentiation.

**Н**а разных исторических этапах развития социума представления о мужском и женском началах претерпевали уточнения и дополнения параллельно с трансформацией индивидуального и общественного сознания.

Этнокультурная трансформация взглядов на половую идентичность оформилась в работах многих отечественных и зарубежных исследователей. Но данных относительно формирования личности детей крайне мало. Принято считать, что формирование гармоничного для пола поведения подразумевает одновременное восприятие ребенком обеих ролей: мужской у отца и женской у матери. Полоролевая идентификация происходит не только через копирование аналогичной роли взрослого, но и путем противопоставления роли родителя другого пола. Возникают вопросы об особенностях половой дифференцировки, половой идентичности у детей с нарушениями формирования пола.

В современных работах по психологии пола выделяют ряд характеристик полоролевого поведения: половая

идентичность, гендерная роль, маскулинность, фемининность и другие.

Под половой идентичностью принято понимать переживание и осознание человеком своей половой принадлежности, физиологических, психологических и социальных особенностей своего пола. Являясь аспектом личностной идентичности, половая идентичность определяет освоение половой роли, влияет на все поведение и развитие личности.

Феномен половой идентичности в первую очередь связан с соматическими признаками, на основе которых формируется идентичность человека как представителя определенного пола. Феномен психологического пола наряду с биологическими основами включает в себя психологические и поведенческие проявления личности как индикаторы мужского и женского, наполняющие содержанием аспект самосознания, связанный с полом [1].

Понятие пола является многокомпонентным физиологическим явлением, к составляющим которого относятся генетический, гонадный, фенотипический и психологический пол. Лишь при соответствии всех составляющих можно говорить о правильном формировании пола, в то время как несоответствие их ведет к различным вариантам нарушения формирования пола (НФП).

Данная проблема осложняется необходимостью прогнозирования психологического пола, который должен соответствовать выбранному анатомическому, ибо несоответствие последнего останется причиной дискомфорта повзрослевшего пациента, стимулирующей к перемене пола либо драматическим решениям, связанным с перманентным психоэмоциональным стрессом.

В.Г.Каган под половой идентичностью понимал соотнесение личности с телесными, психофизиологическими и социокультурными значениями маскулинности и фемининности [2].

Гендерная роль, которую усваивает ребенок при половой социализации, представляет собой дифференциацию деятельности, статусов, прав и обязанностей индивидов в зависимости от их половой принадлежности. По сути они представляют собой систему ожиданий, нормативов, моделей поведения, которую индивид должен усвоить и соответствовать ей, чтобы его признавали представителем того или иного пола. Гендерные роли нормативны, их сутью является выражение определенных социальных ожиданий, проявляющихся в поведении. На уровне культуры они существуют в контексте определенной системы половой символики и стереотипов маскулинности и фемининности. Гендерные роли всегда

<sup>1</sup> Контактная информация:  
nikitina0901@gmail.com

связаны с определенной нормативной системой, которую личность усваивает и преломляет в своем сознании и поведении.

Первую теорию пола опубликовал З.Фрейд в 1914 г. в работе «Групповая психология и анализ эго». Согласно теории З.Фрейда, пол формируется как результат прохождения ребенком эдипова комплекса у мальчиков или комплекса Электры у девочек. Так, в возрасте 3–6 лет дети начинают испытывать бессознательные сексуальные влечения к родителю противоположного пола и амбивалентное ревниво-враждебное чувство к родителю своего пола, желая занять его место в обладании объекта, на который направлены эротические чувства.

Дети не в состоянии вести прямую борьбу с родителем-соперником, и, в конечном счете, мальчик в символическом плане отождествляется с отцом, которым он хочет быть возле матери, и перенимает особенности мужского поведения, систему моральных норм и ценностей взрослого мужчины. Также и девочка, бессознательно имитируя свою соперницу — мать, копирует ее, овладевая женской моделью поведения. Тем самым Фрейд определяет процесс идентичности как стремление сформировать собственное «я» по подобию другого, взятого за образец.

Половая идентичность нейтральна при рождении и формируется в раннем детстве конструктами социума, а социальный пол, который человек получил прижизненно, имеет большее значение, чем биологический пол.

Источником данной теории является бихевиоризм. Представители этого направления в психологии считали поведение человека результатом позитивного и негативного подкрепления. Эти убеждения составили фундамент теории половой типизации. Согласно этой теории родители и другие люди поощряют мальчиков за поведение, которое принято считать мальчишеским, и осуждают их, когда они ведут себя «женственно», девочки же, напротив, получают положительное подкрепление за фемининное поведение и отрицательное — за маскулинное [1]. В рамках социального направления работали такие ученые, как А. Бандура, Дж. Белогги, С.Х. Джеклин, К. Леви, М. Мид, П. Муссен, Т. Парсонс, Т.Н. Саарно, Р.Хэвигерст.

Формирование половой идентичности у ребенка главным образом

зависит от общего интеллектуального уровня развития. Эти взгляды составили теорию самокатегоризации. Согласно ей ребенок сначала усваивает представление о том, что значит быть мужчиной или женщиной, затем определяет и себя в качестве представителя того или иного пола, после чего старается согласовать свое представление согласно имеющимся у него представлениям о своей половой идентичности.

В когнитивной теории Л. Колберга идентификация заключается в том, что ребенок сначала узнает, что существуют два пола. Затем включает себя в одну из двух категорий и, наконец, на основе самоопределения ребенок руководит своим поведением, выбирая и предпочитая те или иные формы. В результате у ребенка формируется устойчивое осознание своего пола. Это означает, что он осознает его постоянным во всех ситуациях.

Согласно теории биосоциального подхода в основе формирования гендерной идентичности лежит биологический пол, который в свою очередь задает программу воспитания, зависящую от возраста и пола детей. Первоначально в процессе идентификации определяющую роль играет представитель своего пола в роли взрослого, затем большое значение приобретают сверстники. В результате выбор гендерной идентичности осуществляется в пользу анатомически предопределенного пола.

В случае, когда дифференцировка мозга и гонад не сонаправлены, возможно возникновение такого состояния, как транссексуализм. Транссексуализм характеризуется выраженной убежденностью принадлежности к противоположному полу в отсутствие анатомических нарушений, свидетельствующих о НФП. Данная убежденность имеет биологическую причину и не является результатом воздействия социальной среды. Ощущение транссексуальности впервые выражается в раннем детстве, но лишь 23% случаев ведут к транссексуализму во взрослом возрасте. Распространенность транссексуализма «мужской пол в женский пол» 1:30 000, «женский пол в мужской пол» — 1:10 000 [3].

В отечественных психолого-педагогических работах первоначально «половая идентичность» рассматривалась как внутренняя динамичная структура, интегрирующая отдельные стороны личности, связанные с осо-

знанием и переживанием себя как представителя определенного пола.

Особый подход к определению половой идентичности имела С.Бэм. По ее мнению, половая идентичность представляет собой схемы, которые ребенок принимает к своему «я». Ребенок принимает только те формы поведения, которые подкрепляются взрослыми как принятые в данной культуре в отношении мужчины или женщины.

Модель гендерной идентичности андрогинии, разработанная С.Бэм, утверждает, что в маскулинной идентичности мужчин могут присутствовать и фемининные характеристики, а фемининная идентичность женщин может включать в себя и маскулинные черты.

Андрогинная личность успешно сочетает в себе как традиционно мужские, так и традиционно женские психологические качества. Андрогинную личность можно сформировать только в том случае, если родители в процессе воспитания будут поощрять ребенка в усвоении моделей поведения как мужских, так и женских.

Главную мысль, которую хотела донести С.Бэм в своей концепции, это то, что в сообществе людей существуют представители не только двух полов.

Согласно гормональной теории пола, формирование принадлежности к тому или иному полу напрямую зависит от преобладания андрогенов или эстрогенов в организме ребенка, при этом генетическому и фенотипическому полу как определяющим факторам половой идентичности придается второстепенное значение.

Для половой дифференцировки мозга у людей крайне важно прямое действие тестостерона. Например, мужчины с дефицитом ароматазы и, как следствие, дефицитом эстрогенов не имеют каких-либо проблем половой идентификации [4, 5].

Считается, что сексуальная дифференцировка человеческого мозга определяется в два периода, во время которых наблюдаются диморфные пики уровня тестостерона — во время беременности и перинатального периода. Начиная с полового созревания и далее гормоны вызывают активацию определенных нейронных сетей, таким образом, изменяя функцию ранее организованных нейронных систем и поведенческие образцы, которые формируются намного раньше в онтогенезе [6].

К нарушениям половой идентичности относятся транссексуализм, транс-

гендеризм, интерсексуализм. К признакам нарушений половой идентичности у детей относятся стремление к принятию облика другого пола, влюбленность в людей своего пола, идентификация с персонажами другого пола в восприятии произведений литературы и искусства и т. д. [2].

На современном этапе известно, что вклад гормонов в этот процесс существенен, но не является единственно значимым. Множество генетических факторов выходят на первый план половой дифференцировки мозга еще задолго до активации гормонов. Генетические и эпигенетические факторы играют немаловажную роль в половой дифференцировке мозга.

Множество научных исследований по данной тематике свидетельствуют, что половые гормоны играют важную роль в половой дифференцировке мозга. Однако наиболее вероятно, что гормональные и генетические пути переплетены и зависят друг от друга [7]. Например, ген андрогенового рецептора располагается на X-хромосоме, и его экспрессия сексуально диморфна. Этот рецептор связывает андрогены, циркулирующие в разных концентрациях. Следовательно, развитие мозга будет зависеть от объединенной функции уровня экспрессии гена данного рецептора и концентраций андрогенов [8]. Исходя из этого, должны существовать и другие объяснения явлению транссексуальности, и это требует новых исследований.

Во время внутриутробного развития головной мозг плода подвергается половой дифференцировке под воздействием многих факторов, наиболее изученными из которых являются половые гормоны [9, 10]. Таким образом, сексуальная ориентация и половая самоидентификация запрограммированы в структурах мозга еще задолго до рождения ребенка.

Сторонники теории внутриутробной дифференциации головного мозга полагают, что в головном мозге в гипоталамусе расположено ядро (так называемая BSTc-область), который определяет восприятие человеком себя как личности определенного пола. Таким образом, BSTc-область образует врожденную половую идентичность. Этот участок формируется в пренатальном периоде, в глубинных структурах центральной нервной системы (ЦНС) на ранних стадиях беременности, в течение гормонально-модулируемого процесса импринтинга ЦНС.

С целью определения сроков старта половой дифференцировки BSTc-области было проведено исследование мужской и женской популяции с возраста середины гестации до взрослого состояния. Используя в качестве маркеров вазоактивный интестинальный пептид и соматостатин, было выявлено, что у мужчин BSTc-область больших размеров и содержит большее количество нейронов по сравнению с женскими показателями. Однако это различие становится наиболее заметным лишь в период зрелости [11].

BSTc-область у женщин на 40% меньше мужской и содержит на 40% меньше соматостатиновых нейронов. Замечено, что такое снижение размеров и концентрации нейронов BSTc-региона коррелирует с транссексуальным у мужчин [12].

В процессе дифференцировки мозга половой диморфизм наблюдается не только на ранних этапах развития, но и во взрослом состоянии. Публикуются данные, в которых показаны половые различия в познавательных областях [13] и в восприимчивости к неврологическим и психическим расстройствам [14]. Половой диморфизм включает в себя и структурные различия отделов головного мозга и различия в нейрональных связях между ними.

Согласно этой теории, если мозг в перинатальном периоде подвергся маскулинизации под влиянием половых гормонов, некоторых лекарств, стресса и др., то ребенок приобретет мужскую половую идентичность независимо от того, являются ли его гены или гениталии мужскими. Если же структуры ЦНС не маскулинизировались, то ребенок будет иметь женскую половую идентичность вне зависимости от генов и гениталий.

В современной клинической практике при изучении психологических аспектов нарушений формирования пола наиболее применимы теории андрогении и пренатальной половой дифференцировки мозга, так как, лишь учитывая разные стороны проявлений расстройства половой идентификации, возможно выработать правильное решение в психологической адаптации детей при гендерных проблемах. Проблема половой дифференцировки мозга и гендерных ролей у детей остается одной из ведущих в психологии, генетике и педиатрии. ■

## Литература

1. Исаев Д. Н., Каган В. Е. Половое воспитание детей: медико-психологические аспекты. 1988. 54 с.
2. Каган В. Е. Воспитателю о сексологии. 1991. 493 с.
3. Lippa R. A. Gender-related traits in transsexuals and nontranssexuals // *Archives of Sexual Behavior*. 2001. V. 30. P. 603–614.
4. De Vries G. J. Minireview: Sex differences in adult and developing brains: compensation, compensation, compensation // *Endocrinology*. 2004. V. 145. P. 1063–1068. Doi: 10.1210/en.2003–1504.
5. Davies W., Wilkinson L. S. It is not all hormones: alternative explanations for sexual differentiation of the brain // *Brain Research*. 2006. V. 1126. P. 36–45. Doi: 10.1016/j.brainres.2006.09.105.
6. Jossio N. Professor Alfred Jost: the builder of modern sex differentiation // *Sexual Development*. 2008. V. 2. P. 55–63. Doi: 10.1159/000129690.
7. Savic I., Swaab D. F., Garcia-Falgueras A. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation // *Functional Neurology*. 2009. V. 24. P. 17–28. Doi: 10.1016/B978–0–444–53630–3.00004–X.
8. Kruijver F. P. M., Zhou J. N., Pool C. W., Hofman M. A., Gooren L. J. G., Swaab D. F. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus // *J Clin Endocrin Metab*. 2000. V. 85. P. 2034–2041.
9. Chung W. C. J., De Vries G. J., Swaab D. F. Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood // *The Journal of Neuroscience*. 2002. V. 22. P. 1027–1033.
10. Cohen-Bendahan C. C., Van de Beek C., Berenbaum S. A. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2005. V. 29. P. 353–384. Doi: 10.1016/J.Neubiorev.2004.11.004.
11. Cahill L. Why sex matters for neuroscience // *Nature Review Neuroscience*. 2006. V. 7. P. 477–484.
12. Carani C., Granata A. R., Rochira V., Caffagni G., Aranda C., Antunez P. Sex steroids and sexual desire in a man with a novel mutation of aromatase gene and hypogonadism // *Psychoneuroendocrinology*. 2005. V. 30. P. 413–417. Doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.10.004.
13. Smith E. P., Specker B., Bachrach B. E., Kimbro K. S., Li X. J., Young M. F. Impact on bone of an estrogen receptor-alpha gene loss of function mutation // *J Clin Endocrin Metab*. 2008. V. 93. P. 3088–3096. Doi: 10.1210/jc.2007–2397.
14. Swaab D. F. Sexual differentiation of the brain and behavior. Best Practice and Research // *J Clin Endocrin Metab*. 2007. V. 21. P. 431–444. Doi: 10.1016/j.beem.2007.04.003.



# Клинический фармаколог в помощь эндокринологу: выбор пероральной сахароснижающей терапии

А. С. Скотников\*, <sup>1</sup>, кандидат медицинских наук  
М. Г. Селезнёва\*\*

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

\*\* ГБУЗ ГKB № 5 ДЗМ, Москва

**Резюме.** Рассмотрены подходы к сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Проведено сравнение препаратов — преимущества, побочные эффекты, противопоказания. Даются рекомендации по выбору терапии с учетом различных факторов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающая терапия, антигликемические препараты.

**Abstract.** Approaches to hypoglycemic therapy in patients with 2nd type diabetes mellitus were considered. The preparations were compared in terms of advantages, side effects, contraindications. The recommendations on therapy selection regarding different factors were given.

**Keywords:** 2nd type diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, anti-glycemic preparations.

**В** настоящее время имеется широкий арсенал стационарных и амбулаторных средств, способных воздействовать практически на все известные звенья патогенеза сахарного диабета (СД) 2-го типа. Существует множество их классификаций, среди которых разделение по основному эффекту, по точкам приложения, по механизму действия, по длительности и т. д.

Выделяют гипогликемические средства и антигипергликемические средства. Целью гипогликемических препаратов (производные сульфонилмочевины и меглитиниды) является стимуляция синтеза эндогенного инсулина, в результате чего среди положи-

| Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретagogи)                                                                                                                                                                                                                               | Средства, влияющие на инсулинорезистентность                                                                                                                                                                                                                                            | Средства, с инкретиновой активностью                                                                                                                                                                                                                        | Средства, блокирующие всасывание глюкозы                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Производные сульфанилмочевины;</li> <li>Глиниды (меглитиниды)</li> <li>Манинил</li> <li>Глибенкламид</li> <li>Гликлазид</li> <li>Диабетон МВ</li> <li>Амарил</li> <li>Глемаз</li> <li>Глюренорм</li> <li>Новонорм</li> <li>Старликс</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Бигуаниды;</li> <li>Тиазолидиндионы (глитазоны)</li> <li>Сиофор</li> <li>Глюкофаж (лонг)</li> <li>Глиформин</li> <li>Метформин</li> <li>НовоФормин</li> <li>Ланжерин</li> <li>Актос</li> <li>Пиоглит</li> <li>Авандия</li> <li>Роглит</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1;</li> <li>Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)</li> <li>Баета</li> <li>Виктоза</li> <li>Янувия</li> <li>Галвус</li> <li>Онглиза</li> <li>Тражента</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ингибиторы <math>\alpha</math>-глюкозидазы</li> <li>Глюкобай</li> <li>Акарбоза</li> </ul> |

Рис. 1. Представители пероральных сахароснижающих средств

<sup>1</sup> Контактная информация:  
skotnikov.as@mail.ru

тельных сторон лечения происходят и отрицательные события: прибавка

в весе и увеличение риска развития гипогликемических состояний.

## Группы сахароснижающих препаратов

| Группа препаратов                                | Механизм действия                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Производные сульфанилмочевины                    | Стимуляция секреции инсулина                                                                                                                                                                                            |
| Глиниды (меглитиниды)                            | Стимуляция секреции инсулина                                                                                                                                                                                            |
| Бигуаниды                                        | Снижение продукции глюкозы печенью<br>Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани                                                                                                                          |
| Тиазолидиндионы (глитазоны)                      | Снижение продукции глюкозы печенью<br>Снижение инсулинорезистентности мышечной ткани                                                                                                                                    |
| Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидазы                 | Замедление всасывания углеводов в кишечнике                                                                                                                                                                             |
| Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 | Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина<br>Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона<br>Уменьшение продукции глюкозы печенью<br>Замедление опорожнения желудка<br>Уменьшение потребления пищи<br>Снижение веса |
| Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)      | Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина<br>Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона<br>Уменьшение продукции глюкозы печенью<br>Замедление опорожнения желудка                                                 |
| Инсулины                                         | Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину                                                                                                                                                                        |

Антигипергликемические препараты (ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз, бигуаниды, тиазолидиндионы, инкретино-

миметики) улучшают периферическую утилизацию глюкозы, но не оказывают стимулирующего действия

на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. Благодаря этому уровень инсулина в крови не повышается и снижения

**+**

- Отсутствие влияния на массу тела;
- Низкий риск гипогликемии;
- Снижение риска развития СД 2 типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ)

**-**

- Желудочно-кишечный дискомфорт;
- Низкая эффективность;
- Приём 3 раза в сутки (низкий комплаенс);
- Противопоказаны при заболеваниях ЖКТ, почечной и печёночной недостаточности, кетоацидозе и беременности

Можно применять с целью профилактики сахарного диабета 2 типа. Акарбоза является препаратом выбора для лиц с преддиабетом, сопровождающимся именно постприандиальной гипергликемией при нормальных тощачных уровнях (снижение уровня HbA1c на 0,5-0,8%)

Рис. 2. Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы (акарбоза, миглитол)

**+**

- Контроль постприандиальной гипергликемии
- Быстрое начало действия
- Могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания

**-**

- Риск гипогликемии сопоставим с препаратами сульфанилмочевины;
- Прибавка массы тела;
- Недостаточная доказательная база эффективности и безопасности;
- Применениекратно числу приёмов пищи (низкий комплаенс);
- Высокая цена;
- Противопоказаны при почечной и печёночной недостаточности, кетоацидозе и беременности

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диеты и физических нагрузок. Предназначены для преимущественного снижения постприандиальной гипергликемии (снижение уровня HbA1c на 0,5-1,5%)

Рис. 3. Глиниды (меглитиниды) (натеглинид, репаглинид)

**+**

- Снижение риска макрососудистых осложнений;
- Низкий риск гипогликемии;
- Улучшение липидного спектра крови;
- Снижение риска развития СД 2 типа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ)

**-**

- Прибавка массы тела;
- Периферические отёки;
- Увеличение риска сердечно-сосудистых событий;
- Увеличение риска переломов трубчатых костей;
- Медленное начало действия;
- Высокая цена;
- Противопоказаны при заболеваниях печени, отёках любого генеза, ХСН, ИБС с приёмом нитратов, кетоацидозе и беременности

Сахарный диабет 2 типа, в качестве монотерапии или в комбинации с препаратом сульфанилмочевины, метформином или инсулином при отсутствии эффекта от диетотерапии, физических упражнений и монотерапии одним из вышеперечисленных средств (снижение уровня HbA1c на 0,5-1,4%)

Рис. 4. Глитазоны (тиазолидиндионы) (пиоглитазон, росиглитазон, циглитазон, энглитазон, троглитазон)

**+**

- Низкий риск гипогликемии;
- Отсутствие влияния на массу тела;
- Улучшение липидного профиля;
- Фиксированные комбинации (сульфанилмочевина, инкретины)
- Снижение риска инфаркта миокарда у пациентов с ожирением;
- Профилактика развития СД 2 типа и его осложнений

**-**

- Желудочно-кишечный дискомфорт;
- Риск развития лактоацидоза
- Противопоказан при СКФ < 45 мл/мин, печёночной недостаточности, хронической алкогольной интоксикации, ацидозе любого генеза, заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, при беременности

Препараты выбора для лиц с преддиабетом, сопровождающимся тощачной гипергликемией и с нормальным уровнем сахара после еды, что косвенно свидетельствует об инсулинорезистентности. Показан при сахарном диабете 2 типа как в виде монотерапии, так и в комбинациях, прежде всего, с секретогенами (когда последние не дают полной коррекции гипергликемии) и с инсулином (при наличии инсулинорезистентности) (снижение уровня HbA1c на 1-2%)

Рис. 5. Бигуаниды (буформин, метформин, фенформин)



Рис. 6. Производные сульфанилмочевины (глибенкламид, глимепирид, гликвидон, гликлазид, глипизид, хлорпропамид)



Рис. 7. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) (эксенатид, лираглутид)

глюкозы в крови ниже нормы не происходит [1].

Сахароснижающие средства, влияющие на тонкую кишку, препятствуют полному всасыванию углеводов в кишечнике за счет ингибирования ферментов  $\alpha$ -глюкозидаз, влияющих на поджелудочную железу (секретогены), — заставляют ее  $\beta$ -клетки выделять эндогенный инсулин, а влияющие на гепатоциты, жировую и другие периферические ткани (сенситайзеры) — увеличивают чувствительность органов-мишеней к инсулину.

Примерами секретогенных сахароснижающих лекарственных средств являются препараты сульфанилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид) и прандиальные регуляторы глюкозы — меглитиниды (натеглинид, репаглинид). Сенситайзеры представлены бигуанидами (метформин) и тиазолидиндионом (пиоглитазон, росиглитазон).

Относительно новым классом сахароснижающих препаратов являются инкретиномиметики (вилдаглиптин, саксаглиптин, эксенатид, лираглутид), инсулинотропное действие которых является глюкозозависимым и реализуется только при повышен-



Рис. 8. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП4) (глиптины) (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин)

ном уровне гликемии. При достижении нормогликемии концентрация инсулина возвращается к базальному уровню, что способствует снижению риска развития гипогликемии на фоне приема данных лекарственных средств. Механизм действия этих препаратов является глюкозозависимым и не нару-

шает нормального глюкагонового ответа на гипогликемию [2]. Основные классы пероральных сахароснижающих препаратов и механизмы их действия представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Перед читателем десятки наименований лекарственных средств, принадлежащих к разным фармакологи-

Таблица 2

| Сравнение ингибиторов ДПП4 |                                         |                                |                                                 |                                                            |
|----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Название препарата         | Метаболизм и выведение                  | Накопление в почках или печени | Коррекция дозы при ХПН                          | Параметры связывания с ДПП4                                |
| Вилдаглиптин               | Гидролиз 78%, выводится почками 22%     | Нет                            | Не требуется                                    | Субстрат для ДПП4, селективный, пролонгированный ингибитор |
| Ситаглиптин                | Распадается и выводится с почками > 90% | Да                             | 25 или 50 мг/сутки в зависимости от тяжести ХПН | Ингибитор короткого действия                               |
| Саксаглиптин               | Частично выводится почками              | Нет данных                     | 2,5 или 5 мг/сутки в зависимости от тяжести ХПН | Субстрат для ДПП4 $K_i = 0,6$ нМ                           |

Таблица 3

## Сравнение кардиометаболических эффектов ингибиторов ДПП4

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

Таблица 4

## Сравнение сахароснижающих препаратов

| Наименование                                                                        | Преимущества                                                                                                                                                                                                                                                                              | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                   | Противопоказания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Производные сульфанилмочевины<br>• глибенкламид<br>• гликлазид<br>• глимеиприд      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Выраженный сахароснижающий эффект</li> <li>Стимуляция раннего пика секреции инсулина (3-го поколения)</li> <li>На фоне терапии не обязательно переводить пациентов на инсулин в случае возникновения острого коронарного синдрома (ОКС)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Прибавка веса</li> <li>Гипогликемия (повышение риска у больных пожилого возраста, пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН))</li> </ul>                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>Коматозные и прекоматозные состояния</li> <li>Тяжелое инфекционное заболевание</li> <li>Операционные вмешательства</li> <li>Печеночная недостаточность</li> <li>Почечная недостаточность</li> <li>Аллергические и токсические реакции</li> </ul>                                                   |
| Меглитиниды<br>• натеглинид<br>• репаглинид                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Быстрое наступление инсулинотропного эффекта</li> <li>Не повышается концентрация инсулина между приемами пищи</li> </ul>                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Диарея</li> <li>Гипогликемия</li> <li>Инфекции верхних дыхательных путей</li> <li>Артропатия</li> <li>Боль в позвоночнике</li> <li>Увеличение уровня мочевой кислоты</li> </ul>                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>СД 1-го типа</li> <li>Терминальная стадия ХПН</li> <li>Печеночная недостаточность</li> <li>Хронический алкоголизм</li> <li>Прием производных сульфанилмочевины</li> </ul>                                                                                                                          |
| Бигуаниды<br>• метформин                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не увеличивают массу тела</li> <li>Минимальный риск гипогликемий</li> <li>Улучшают клинические исходы у пациентов с СД 2-го типа и ожирением</li> </ul>                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гастроинтестинальные расстройства (метеоризм, тошнота, металлический привкус во рту)</li> <li>Молочнокислый ацидоз</li> <li>Индивидуальная непереносимость</li> </ul>                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>Терминальная стадия ХПН</li> <li>Печеночная недостаточность</li> <li>Применение контрастных веществ</li> <li>Большие хирургические операции</li> <li>Дыхательная недостаточность</li> <li>Инфаркт миокарда</li> <li>Тяжелые анемии</li> <li>Хронический алкоголизм</li> <li>Лактоацидоз</li> </ul> |
| Тиазолидионы<br>• росигитазон<br>• пиоглитазон                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Наиболее эффективное снижение инсулинорезистентности</li> <li>Снижение количества свободных жирных кислот в крови</li> <li>Снижение уровня ТГ, повышение концентрации ЛПВП</li> </ul>                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Медленное начало действия</li> <li>Задержка жидкости</li> <li>Сердечная недостаточность</li> <li>Прибавка веса</li> <li>Склонность к переломам</li> </ul>                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>Заболевания печени</li> <li>Отеки любого генеза</li> <li>Хроническая сердечная недостаточность</li> <li>ИБС с приемом нитратов</li> <li>Диабетический кетоацидоз</li> </ul>                                                                                                                        |
| Ингибиторы α-глюкозидаз<br>• акарбоза<br>• миглитол                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Низкий риск гипогликемий в режиме монотерапии</li> <li>Имеется тенденция к улучшению липидного обмена</li> </ul>                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гастроинтестинальные расстройства (метеоризм, абдоминальная боль, тошнота, диарея)</li> <li>Увеличение уровня трансаминаз</li> <li>Гепатит, желтуха</li> <li>Периферические отеки</li> <li>Аллергические реакции</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>Диабетический кетоацидоз</li> <li>Цирроз печени</li> <li>Синдром мальдигестии и мальабсорбции</li> <li>Дивертикулы толстой кишки</li> <li>Синдром раздраженной кишки</li> <li>Язвенный колит</li> <li>Болезнь Крона</li> <li>Спаечная болезнь</li> <li>Грыжи брюшины</li> </ul>                    |
| Инкретиномиметики<br>• вилдаглиптин<br>• ситаглиптин<br>• эксенатид<br>• лираглутид | <ul style="list-style-type: none"> <li>Физиологичность действия</li> <li>Низкий риск гипогликемий</li> <li>Уменьшение ожирения</li> <li>Возможность применения при ХПН</li> </ul>                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гастроинтестинальные расстройства (метеоризм, рвота, тошнота, диарея, запор)</li> <li>Периферические отеки</li> <li>Увеличение уровня</li> <li>Головокружение</li> <li>Тремор рук</li> <li>Аллергические реакции</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>СД 1-го типа</li> <li>Диабетический кетоацидоз</li> <li>Хроническая сердечная недостаточность</li> <li>Терминальная стадия ХПН</li> <li>Печеночная недостаточность</li> </ul>                                                                                                                      |
| Инсулины<br>• ультракороткие<br>• короткие<br>• длинные                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Возможность применения при беременности</li> <li>Применение при декомпенсации СД 2-го типа</li> </ul>                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Жажда, зуд, отеки</li> <li>Нарушения зрения</li> <li>Нарушения сознания</li> <li>Гипогликемия</li> </ul>                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гипогликемия</li> <li>Инсулинома</li> <li>Цирроз печени</li> <li>Амилоидоз почек</li> <li>Тяжелые пороки сердца</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |

ческим группам, обладающим своим механизмом действия, доказательной базой и стоимостью. При таком обилии лекарств, в рамках короткого режима общения с пациентом, а также в условиях коморбидности и вынужденной полипрагмазии, выбор нужного медикамента в адекватном режиме дозирования сделать очень нелегко — практически невозможно, что диктует необходимость в обозначении клинико-фармакологических ниш данных препаратов, а также их преимуществ и недостатков (рис. 2–8).

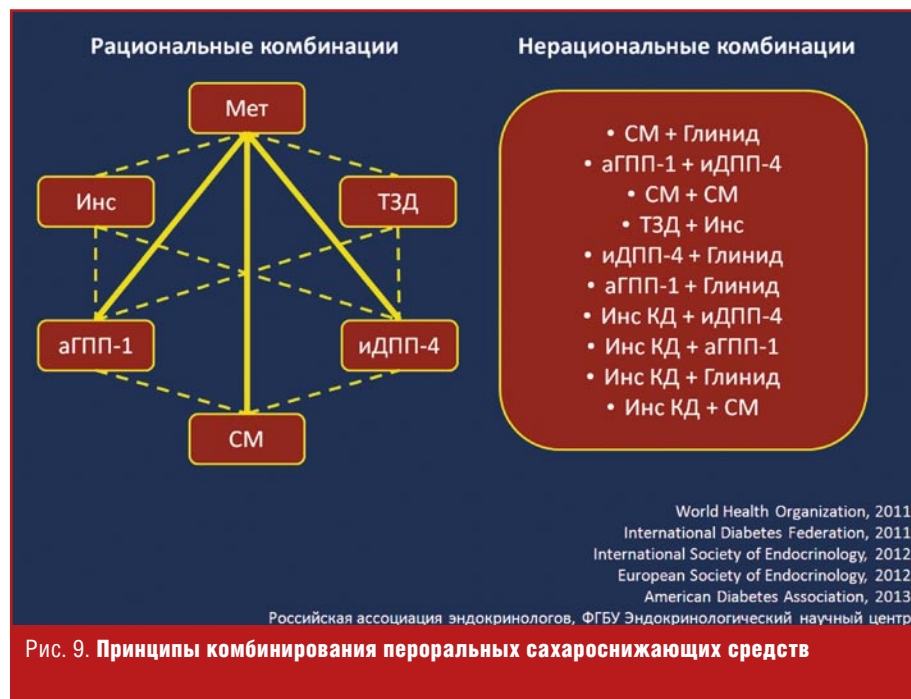
Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидазы должны применяться в основном с целью профилактики сахарного диабета 2-го типа у пациентов с начальными проявлениями инсулинорезистентности. Кроме того, они являются препаратами выбора для лиц с предиабетом, сопровождающимся именно постпрандиальной гипергликемией при нормальных тощаковых уровнях (снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 0,5–0,8%).

Показаниями для назначения глинидов являются сахарный диабет 2-го типа при неэффективности диеты и физических нагрузок. Также они предназначены для преимущественного снижения постпрандиальной гипергликемии (снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 0,5–1,5%).

Клиническая ниша для назначения глитазонов (тиазолидиндионов) сводится к сахарному диабету 2-го типа, в качестве монотерапии или в комбинации с препаратом сульфонилмочевины, бигуанидами или инсулином при отсутствии эффекта от диетотерапии, физических упражнений и монотерапии одним из вышеперечисленных средств (снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 0,5–1,4%).

Бигуаниды являются препаратами выбора как для лиц с предиабетом, сопровождающимся тощачковой гипергликемией и с нормальным уровнем сахара после еды, что косвенно свидетельствует об инсулинорезистентности, так и для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Их назначение возможно в виде монотерапии и в комбинациях прежде всего с секретогенами (когда последние не дают полной коррекции гипергликемии) и с инсулином (при наличии инсулинорезистентности) (снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 1–2%).

Назначение производных сульфанилмочевины, как правило, ассоциировано с наличием СД 2-го типа в тех случаях, когда диета и физиче-



ские нагрузки, назначение ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидаз и бигуанидов оказались неэффективными (снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 1–2%).

Препараты с инкретиновой активностью (рис. 7), влияющие преимущественно на ГПП1, назначаются при СД 2-го типа в качестве дополнения к терапии бигуанидами, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами в случае неадекватного гликемического контроля (снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 0,8–1,8%).

Другая разновидность инкретиномиметиков — препараты, влияющие на ДПП4 (рис. 8), которые целесообразно назначать при сахарном диабете 2-го типа в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в комбинации с бигуанидами в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений; а также в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с бигуанидами, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами или инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами (снижение уровня  $HbA_{1c}$  на 0,5–1,0%).

Механизм действия ингибиторов ДПП4 максимально приближен к естественным процессам, происходящим в здоровом человеческом организме. Под их действием происходит уменьшение частоты защитных перекусов, которые пациенты употребляют во избежа-

ние гипогликемий, уменьшение всасывания жира из кишечника, повышение расхода энергии, а также повышение окисления липидов во время приема пищи [3]. Кроме того, при СД в результате повышенного апоптоза  $\beta$ -клетки теряют свою массу, что выражается в значительных нарушениях их функций, основной из которых является синтез инсулина. Физиологичное действие данной группы препаратов поддерживает жизнеспособность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, увеличивает их массу на 75% и на 65% уменьшает апоптоз [4]. Сравнение основных представителей ингибиторов ДПП4 представлено в табл. 2.

Сердечно-сосудистые эффекты ингибиторов ДПП4 сводятся к уменьшению ремоделирования миокарда, улучшению функции эндотелия, снижению атерогенных фракций липопротеидов, снижению артериального давления (АД), уменьшению симптомов недостаточности кровообращения, защите миокарда от ишемии, а также к функциональному восстановлению миокарда после ишемии и увеличению числа рецепторов к инсулину в кардиомиоцитах [5]. Кардиометаболизм ингибиторов ДПП4 представлен в табл. 3.

Сводные данные, отражающие преимущества и недостатки основных классов сахароснижающих препаратов, представлены в табл. 4.

Как видно из представленной таблицы:

- при сердечно-сосудистых заболеваниях пациентам следует избегать

препаратов с высокой вероятностью развития гипогликемии, которая может оказаться весьма опасной для них;

- больным с избыточной массой тела необходимо назначать сахароснижающие препараты, не способствующие дальнейшей прибавке веса;
- при лечении женщин детородного возраста следует принимать во внимание возможность беременности, при которой таблетированные сахароснижающие препараты противопоказаны;
- все таблетированные сахароснижающие препараты противопоказаны лицам с диабетическим кетоацидозом;
- у больных алкогольной висцеропатией и циррозом печени выбор сахароснижающей терапии должен основываться на особенностях метаболизма препарата, а также длительности его действия;
- у пациентов с ХБП (в т. ч. в результате диабетической нефропатии) коррекцию гликемии следует осуществлять под контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Невозможность поддержания компенсации углеводного обмена у пациентов на монотерапии, а также высокий риск развития острых и хронических осложнений сахарного диабета у коморбидных больных являются достаточными основаниями для проведения комбинированного лечения. В случае комбинированной сахароснижающей терапии улучшение эффективности лечения является следствием сложения механизмов действия препаратов (например, секретогенов и сенситайзеров) [6]. Комбинированная терапия сопровождается улучшением качества жизни больных и хорошо переносится ими, что связано с параллельным воздействием на разные звенья патогенеза СД и с уменьшением количества одномоментного приема таблетированных препаратов при одновременном улучшении компенсации углеводного обмена (рис. 9).

Однако эволюция пероральных сахароснижающих средств продолжается — еще в ноябре 2012 г. в Европе был одобрен первый представитель новейшего класса пероральных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) — дапаглифлозин, а в марте 2013 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) одобрило канаглифлозин для лечения взрос-

лых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В американские, европейские и азиатские регуляторные органы также поданы заявки на регистрацию эмпаглифлозина, ипраглифлозина и лузеоглифлозина, масштабные исследования которых продолжаются в настоящее время.

Механизм их действия заключается в следующем. Из-за активной системы реабсорбции эта глюкоза практически полностью реабсорбируется в проксимальном канальце нефрона. Моча, поступающая в петлю Генле, свободна от глюкозы. Повышение концентрации глюкозы в плазме крови приводит к увеличению ее фильтрации в клубочках. При увеличении скорости поступления глюкозы в проксимальный каналец выше 260–350 мг/мин/1,73 м<sup>2</sup>, например у пациентов с СД, избыток глюкозы превышает реабсорбтивный потенциал, и она начинает выделяться с мочой. У здорового взрослого человека это соответствует концентрации глюкозы в крови около 10–11 ммоль/л (180–200 мг/дл). Поскольку глюкоза не способна свободно проникать через клеточную мембрану, то во всасывании ее в кишечнике и реабсорбции в почках участвуют натрийзависимые переносчики глюкозы (SGLT1 и 2) [7]. Соответственно, ингибиторы SGLT снижают концентрацию глюкозы в крови за счет стимуляции ее выведения с мочой.

Мнение экспертов по поводу зарегистрированных ингибиторов SGLT2, ставших альтернативой метформину, в том числе в случае его непереносимости, неоднозначно. С одной стороны, препараты этого класса предлагают новые возможности в лечении СД: прежде всего новый, не зависящий от инсулина механизм действия, отсутствие негативного влияния на массу тела и даже небольшое ее снижение, благоприятные фармакокинетические свойства и в целом хорошую переносимость [8]. С другой стороны, механизм действия ингибиторов SGLT2 направлен на клинические проявления СД, а не на его причину [9]. Вследствие угнетения SGLT2 степень глюкозурии зависит от функции почек, а поскольку у больных СД она снижается по мере прогрессирования заболевания, эффективность этих препаратов в отдаленном периоде остается неизвестной. Кроме того, присутствие глюкозы в моче всегда рассматривалось как нежелательное явление, и многие врачи не готовы назначать лекарствен-

ные средства, вызывающие глюкозурию. Последняя является и причиной наиболее распространенных побочных эффектов — инфекций мочевыводящих путей и грибковых поражений гениталий [10].

Клинико-фармакологические ниши данного класса препаратов расставит время, а ответы на многие вопросы должны развеесть результаты клинических исследований этих лекарств, однако уже сегодня не вызывает сомнений постулат, гласящий о том, что, выбирая сахароснижающий препарат, врачу необходимо помнить, что в каждом конкретном случае адекватная терапия СД возможна только при учете возраста, пола, гендерных особенностей, массы тела пациента, а также этиологических и патогенетических механизмов развития заболевания. ■

#### Литература

1. De Fronzo R. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // *Ann Intern Med.* 1999; 131: 281–303.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. М., 2010. С. 55–62.
3. Rosenstock J. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: double-blind, randomized trial // *Diabetes Care.* 2007, 30 (2): 217–223.
4. Matikainen N. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2006, 49: 2049–2057.
5. Duttaroy A. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta-cell neogenesis and decreases apoptosis / Poster № 572 presented at ADA, 2005.
6. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремниевская В. М. Комбинированная сахароснижающая терапия и возможность достижения длительной компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Русский медицинский журнал.* 2007, № 17, с. 492–496.
7. Hardman T. C., Dubrey S. W. Development and Potential Role of Type-2 Sodium-Glucose Transporter Inhibitors for Management of Type 2 Diabetes // *Diabetes Ther.* 2011; 2 (3): 133–145.
8. Experts Express Mixed Thoughts on Canagliflozin Approval. *Medscape Medical News.* Apr 18, 2013. <http://www.medscape.com/viewarticle/782712>.
9. Kim Y., Babu A. R. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012; 5: 313–327.
10. Ушкалова Е. А. Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров // *Фарматека.* 2013, № 16, с. 33–36.

# Коррекция дисбиоза влагалища как способ улучшения репродуктивных исходов программ ВРТ у пациенток с замершей беременностью после ЭКО и ПЭ в анамнезе

Е. Б. Рудакова\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
Л. Ю. Замаховская\*\*

\* ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Балашиха

\*\* ГБУЗ МО МОПЦ, Балашиха

**Резюме.** Восстановление нормальной микрофлоры влагалища является важным профилактическим этапом на пути восстановления нарушенной детородной функции. Рассмотрены подходы к подготовке пациенток с нарушением микробиотенноза влагалища к программе экстракорпорального оплодотворения, имевших замершую беременность в предыдущей программе.

**Ключевые слова:** бесплодие, лечение, экстракорпоральное оплодотворение, дисбиоз влагалища, замершая беременность.

**Abstract.** Recovery of normal vaginal microflora is an important preventive stage of reproductive function recovery. We considered some approaches to preparation of patients with disorders in vaginal microbiocenosis with missed miscarriage in the previous program, to in vitro fertilization program.

**Keywords:** infertility, treatment, in vitro fertilization, vaginal dysbiosis, missed miscarriage.

В отечественной и зарубежной литературе частота невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) варьирует от 18,5% до 32% по данным различных авторов. На первый триместр гестации приходится 21% всех случаев [1, 7]. Невынашивание индуцированной беременности, как правило, проявляется в виде замершей (неразвивающейся беременности) в 90% случаев. Нередки случаи анэмбрионии.

Причинами, вызывающими преждевременное прерывание беременности, в том числе после ЭКО и ПЭ, на ранних сроках могут являться:

- генные и хромосомные мутации;
- анатомические особенности;

- инфекционные факторы, в том числе приводящие к патологическим изменениям эндометрия;
- эндокринные заболевания;
- наследственная и приобретенная патология гемостаза (наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром);
- иммунные нарушения;
- эндометриоз;
- низкий овариальный резерв;
- возраст потенциальной матери;
- социальные факторы (курение, стресс);
- высокий индекс массы тела и ожирение;
- факторы, связанные с проведением индукции суперовуляции (десинхронизация созревания эндометрия, фолликулогенеза и эмбриогенеза в протоколах ЭКО, синдром гиперстимуляции яичников);
- факторы, выявляемые при применении эмбриологических методик

в программах ЭКО (качество яйцеклеток и переносимых эмбрионов, морфофункциональные особенности спермы пациентов).

Особого внимания заслуживает инфекционный фактор, ассоциированный с нарушением микробиотенноза влагалища. Недооценка последствий перенесенных еще до планирования беременности нарушений микробиотенноза влагалища и инфекции как верхних, так и нижних отделов женской половой системы может послужить причиной осложненного течения беременности и даже ее прерывания. Появление угрозы прерывания беременности может быть клиническим проявлением восходящего инфицирования при неадекватном лечении или его отсутствии вследствие скрытого течения инфекции. Некоторые бактерии вырабатывают эндотоксины и повреждающие субстанции. При взаимодействии фосфолипаз с амнио-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
doctor\_rudakova@mail.ru

нальными фосфолипидами запускается арахидоновый каскад, что вызывает реакцию местного воспаления с повышением концентрации простагландинов. Это может привести к активации сократительной деятельности матки на любом сроке беременности. Частота бесплодия после перенесенного эпизода воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) при восходящем инфицировании довольно высока и составляет 40%. При невынашивании беременности на фоне ВЗОМТ составляет 45%, эктопическая беременность — 3% [4].

Одним из наиболее частых проявлений дисбиоза влагалища является бактериальный вагиноз (БВ) [7]. Бактериальный вагиноз — общий инфекционный невоспалительный синдром, связанный с дисбиозом влагалищного биотопа и сопровождающийся чрезмерно высокой концентрацией облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов, в том числе *Gardnerella vaginalis*, и резким снижением или отсутствием молочнокислых бактерий в отделяемом влагалища [2]. Нормальная беременность и БВ являются вещами несовместимыми. Нормальная беременность представляет собой уникальное, преходящее и динамическое состояние. Микробиоценоз влагалища при здоровой беременности в основном напоминает микробиоценоз небеременных, но с еще более высокой распространенностью во влагалище лактобацилл. Данный симбиоз сложился эволюционно как оптимальная приспособительная реакция, способствующая выживанию индивидов. Микробиота определяет состояние здоровья, играя важную роль в поступлении питательных веществ, состоянии иммунной системы и защите от патогенных микроорганизмов. Кислая среда как результат этого внутрисистемного взаимодействия обеспечивает благоприятные условия существования для всех участников экосистемы [10, 13]. Бактериальный вагиноз, приводящий к изменению вагинальной микробиоты, с низким содержанием лактобактерий и обилием *Gardnerella vaginalis*, повышает риск прерывания беременности примерно в два раза [9, 14]. Как правило, у пациенток, попадающих к репродуктологу, специфический этиотропный возбудитель инфекций, передающихся половым путем,

который привел к ВЗОМТ, элиминирован. Однако условно-патогенная флора, поддерживающая длительное течение воспалительного процесса, присутствует (анаэробы, *Gardnerella vaginalis* и другие). Один из частых исходов воспалительных заболеваний — хронический эндометрит, может служить причиной нарушения имплантации зародыша в эндометрий и прерывания беременности, в том числе по типу неразвивающейся [8]. Частота наступления беременности у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища, в частности с бактериальным вагинозом, при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) почти в 3 раза ниже, чем у бесплодных пациенток с нормальным биоценозом [3]. ЭКО является инвазивной процедурой, сопряженной с манипуляциями в полости матки, поэтому контроль за состоянием микробиоценоза влагалища и его коррекция являются обязательными [5].

Целью исследования явилась оценка возможности использования препаратов Метромикон-Нео и Примафунгин в плане подготовки пациенток с нарушением микробиоценоза влагалища к программе экстракорпорального оплодотворения, имевших замершую беременность в предыдущей программе.

### Материалы и методы исследования

В течение 2014 г. на базе отделения ВРТ МОПЦ было проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование состояния микробиоценоза влагалища у двух групп пациенток, планирующих программу ЭКО и ПЭ. Всего в исследовании участвовали 89 пациенток. Первая группа — 36 пациенток, которые имели замершую беременность в сроке 5–6 недель в предыдущей программе ЭКО и ПЭ, проведенной за 6–8 месяцев до исследования. Пациенты данной группы имели нарушения микробиоценоза влагалища в виде бактериального вагиноза, кандидоза или вагинита со смешанной условно-патогенной флорой на этапе подготовки к следующей программе ВРТ. Средний возраст испытуемых составил  $34,96 \pm 2,8$  года, длительность бесплодия —  $7,04 \pm 4,1$  года, среднее количество попыток ЭКО в анамнезе —  $1,78 \pm 0,46$ . Замершая беременность в анамнезе имела место у 100% пациенток ( $n = 36$ ), две и более

замерших беременностей — у 5,55% ( $n = 2$ ).

Из факторов риска невынашивания у 19,44% ( $n = 7$ ) имелся синдром поликистозных яичников, у 22,24% ( $n = 8$ ) — гиперандрогения, у 47,26% ( $n = 17$ ) — эндометриоз, у 22,24% ( $n = 8$ ) — хронический эндометрит.

Вторую, контрольную, группу составили 53 пациентки, у которых первая попытка ЭКО не привела к наступлению беременности, в анамнезе отсутствовали ВЗОМТ и невынашивание. На этапе подготовки к следующей программе нарушений микробиоценоза также выявлено не было. Вторая группа пациенток была сопоставима с первой по возрасту, длительности бесплодия, количеству попыток ЭКО, наличию факторов риска невынашивания, описанных выше (кроме ВЗОМТ).

Для оценки состояния микробиоценоза влагалища пациенток первой группы на этапе подготовки к следующей попытке ЭКО и ПЭ применялось микроскопическое исследование отделяемого цервикального канала, влагалища и уретры в 80,62% случаев, бактериологический метод исследования в 41,85% случаев, метод полимеразной цепной реакции в 50% случаев. Коррекция выявленных нарушений в первой группе пациенток проводилась в два этапа: первый этап — элиминация выявленного возбудителя, второй этап — нормализация микробиоты влагалища. Препаратом для коррекции БВ и смешанной флоры с учетом программы импортозамещения был выбран отечественный препарат Метромикон-Нео компании ОАО «Авексимум», которая выпускает эффективные, безопасные и качественные лекарственные средства, выгодные с экономической точки зрения. В состав препарата Метромикон-Нео входит метронидазол в дозировке 500 мг (золотой стандарт профилактики и лечения анаэробной инфекции) и миконазол 100 мг. Миконазол является достойным дополнением метронидазола, производным азолов, позволяющим профилактировать развитие вагинального кандидоза при повышении pH влагалищного секрета. При интравагинальном применении миконазол активен в основном в отношении *Candida albicans*. Форма препарата в виде вагинальных суппозиторий обеспечивает низкую абсорбцию действующих веществ в системный кровоток, поэтому препарат обладает

# ПРИМАФУНГИН®

Натамицин 100 мг

avexima

Лечение без риска и сомнений!

- Сохраняет влагалищный биоценоз
- Обладает высокой активностью к грибам рода *Candida albicans* и *non-albicans*
- Разрешен к применению на всех сроках беременности и в период лактации
- Резистентность к препарату практически не развивается, что обуславливает его высокую эффективность при длительном и повторном применении



Теперь  
в новой  
упаковке



Рег. номер: ЛП-000411 от 28.02.2011

## Широкий спектр действия:

простейшие - *Trichomonas vaginalis*  
факультативный анаэроб - *Gardnerella vaginalis*. облигатные анаэробные бактерии: *Gr-Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*, *Gr+Mobiluncus spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*  
анаэробные бактерии: *Gr+Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* грибы рода *Candida*

## Профилактика кандидозной суперинфекции

Равномерно распределяется по поверхности слизистой оболочки

Доступен по цене

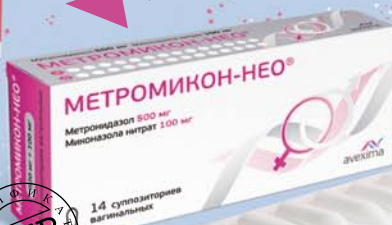
# МЕТРОМИКОН-НЕО®

- МЕТРОНИДАЗОЛ 500 мг
- МИКОНАЗОЛА НИТРАТ 100 мг

1+1=3

- ПРОТИВОМИКРОБНОЕ
- ПРОТИВОПРОТОЗОЙНОЕ
- ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ

Теперь  
в новой  
упаковке



Рег. номер: ЛП-001676 от 28.04.2012

достаточно высокой степенью безопасности. Пациентки с впервые выявленным бактериальным вагинозом применяли препарат Метромикон-Нео вагинально по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 7 дней (одна упаковка на лечебный курс). Пациенткам с рецидивирующим БВ препарат назначался в такой же дозировке, но в течение 14 дней. Использование препарата начиналось непосредственно после менструации, и сразу после окончания вышеуказанного лечения проводился второй этап терапии с использованием эубиотиков не менее 10 дней. С этой целью хорошо зарекомендовал себя препарат Лактожиналь, одна капсула которого содержит лиофилизированную культуру лактобактерий *Lactobacillus casei hamnosus Doderleini* 341 мг. Штамм *Lactobacillus casei hamnosus Doderleini* обладает антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий, включая *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., энтеропатогенную *Escherichia coli*, улучшает местные обменные процессы и способствует восстановлению естественного местного иммунитета. Препарат назначался по одной капсуле вагинально 1 раз в день в течение 14 дней.

Санация пациенток с вульвовагинальным кандидозом проводилась препаратом Примафунгин. Выбор препарата определил ряд достоинств действующего вещества — натамицина: отсутствие резистентности в клинической практике, отсутствие системного действия, так как препарат практически не всасывается с поверхности слизистых оболочек, широкий спектр действия, безопасность, высокая эффективность, а также экономическая выгода препарата в сравнении с аналогичными препаратами зарубежных производителей. Препарат активен в отношении большинства патогенных дрожжеподобных грибов. У всех обследованных пациенток с вульвовагинальным кандидозом была выявлена хроническая форма заболевания, поэтому препарат применялся по 1 суппозиторию (100 мг) 1 раз в день в течение 6 дней. Второй этап терапии проводился только после подтверждения отсутствия в мазке мицелия или спор дрожжеподобного грибка.

Исследование проходило в рамках предгравидарной подготовки данных пациенток и, кроме оценки и коррекции вагинального микробиоценоза,

включало в себя коррекцию нарушений пищевого поведения, лечение экстрагенитальной патологии, устранение функциональных нарушений пищеварительного тракта.

В контрольной группе пациенток с нормальным биоценозом влагалища оценивались репродуктивные исходы после проведенной программы ЭКО и ПЭ.

### Результаты и их обсуждение

Среди участниц первой группы исследования в 44,44% случаев был выявлен бактериальный вагиноз, у 25% — вагинит со смешанной флорой, в 30,55% — вульвовагинальный кандидоз в хронической форме. Диагноз «бактериальный вагиноз» выставлялся согласно критериям R. Amsel при обнаружении во влагалищных выделениях исследуемых пациенток *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также лабораторным методом с помощью микроскопии вагинального мазка, окрашенного по Граму, при выявлении в мазке ключевых клеток.

У пациенток со смешанной флорой в мазке над лактобактериями преобладала аэробная условно-патогенная флора со слабой или умеренной лейкоцитарной реакцией. Вульвовагинальный кандидоз диагностировался при обнаружении мицелия или спор гриба во влагалищном отделяемом микроскопически или с помощью ПЦР.

50% пациенток, страдающих бактериальным вагинозом, прошли курс лечения по месту жительства 5–6 месяцев назад, 18% — 1–2 месяца назад, что свидетельствует о рецидивирующем течении заболевания. Данное обстоятельство связано с особенностями эпителиально-бактериальных взаимодействий при БВ. Ассоциированные микросимбионты обладают способностью к биопленкообразованию и резко угнетают лактобактерии, продуцирующих  $H_2O_2$  [3]. Микроорганизмами, формирующими биопленки, являются: *Gardnerella vaginalis* (от 60% до 90% массы биопленки), *Sneathia sanguinegens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Megasphaera* spp., *A. vaginae*, а также вагинозассоциированные бактерии, родственные *Clostridium phylum* и/или *Leptotrichia* и др. [16].

В результате проведенной терапии полное излечение бактериального вагиноза согласно критериям R. Amsel через 2 недели после окончания полного курса лечения

наступило у 87,5% пациенток с данным нарушением микробиоценоза. Вульвовагинальный кандидоз был излечен после первого курса терапии у 81,8%. Смешанная флора сменилась на палочковую у 88% пациенток. У четырех женщин имелся частичный эффект, что послужило поводом для второго курса терапии, который оказался успешным.

Все пациентки с диагностированным нарушением микробиоценоза были пролечены в два этапа, согласно этиотропной и патогенетической терапии, разработанной в 1995 г. Е. Ф. Кирой. На первом этапе производилась ликвидация возбудителей БВ, вагинита смешанной этиологии или вульвовагинального кандидоза с помощью бактерицидных антибактериальных и антимикотических средств, на втором этапе восстановление биоценоза влагалища осуществлялось путем местного применения эубиотиков.

Динамический контроль микробиоценоза успешно пролеченных пациенток через 3 и 6 месяцев после окончания лечения позволил оценить частоту развития рецидива заболевания, которая составила 6,8% и 11,1% соответственно. Данные показатели более чем в два раза ниже, чем после одноэтапной терапии БВ [6].

Четырнадцать пациенток после успешной предгравидарной подготовки и санации влагалища получили беременность после проведения процедуры ЭКО и ПЭ. В одном случае беременность прервалась по типу неразвивающейся беременности в сроке 6 недель (неразвивающаяся беременность), что потребовало проведения медикаментозного аборта, 9 пациенток благополучно выносили и родили здорового ребенка, в отношении 4 наблюдения продолжается.

В контрольной группе беременность после ЭКО была зарегистрирована у 21 пациентки (39,62%). У двух пациенток беременность прервалась в первом триместре по типу замершей, у 17 пациенток беременность завершилась родами живым плодом. Таким образом, после коррекции микробиоценоза в первой группе пациенток, репродуктивные исходы в данной группе стали сопоставимы с таковыми в контрольной группе. Частота осложнений первого триместра беременности в группах не превысила среднестатистический показатель после ЭКО.

## Заключение

Таким образом, своевременно и обоснованно поставленный диагноз «бактериальный вагиноз», «вульвовагинальный кандидоз», а также «вагинит» со смешанной условно-патогенной микрофлорой с последующим комплексным лечением такими препаратами, как Метромикон-Нео, Примафунгин, и дальнейшим восстановлением нормальной микрофлоры влагалища является важным профилактическим этапом на пути восстановления нарушенной детородной функции. Основополагающим является подбор этиотропной терапии и эффективных препаратов. Кроме того, безусловным достоинством подобранной терапии является ее доступность и экономическая выгода. Особого внимания в этом плане заслуживают пациентки с неразвивающейся беременностью, в том числе после ЭКО, и пациентки с отягощенным анамнезом по ВЗОМТ. Тщательная подготовка к беременности — залог рождения здорового ребенка и благополучия родильницы. ■

## Литература

1. Радзинский В. Е. и др. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. С. 40–41.
2. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей / Под. ред. Радзинского В. Е., Козлова Р. С., Духина А. О. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2013. С. 13.
3. Белобородов С. М., Анкирская А. С., Леонов Б. В., Фурсова С. А. Микроэкология влагалища и частота беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов // Акушерство и гинекология. 2001, № 3. С. 29–32.
4. Дикке Г. Б. Медикаментозный аборт. Рук-во для врачей. МЕДпресс-информ, 2015. С. 255–261.
5. Доброхотова Ю. Э. Невынашивание беременности. Инфекционные факторы. М.: АдамантЪ, 2011. С. 9.
6. Кремлева Е. А. Роль эпителиально-бактериальных взаимодействий в ассоциативном симбиозе репродуктивного тракта женщин. Автореф. дисс. ... док. мед. наук. Оренбург, 2013. С. 8.
7. Кулаков В. И., Прилепская В. Н., Радзинский В. Е. Рук-во по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 1056 с.
8. Маклецова С. А., Рябинкина Т. С. Связь бактериального вагиноза и предраковых/раковых заболеваний шейки матки // Status Praesens. 2013. № 5. С. 2.
9. Рудакова Е. Б., Лихачев А. В., Богданова О. Н. и др. К вопросу диагностики хронического эндометрита // Мать и дитя в Кузбассе. 2006. Т. 25. № 2. С. 11–14.
10. Рудакова Е. Б., Стрижова Т. В., Замаховская Л. Ю. Бактериальный вагиноз в аспекте вспомогательных репродуктивных технологий // Лечащий Врач. 2014. № 10. С. 79–81.
11. Руднева О. Д., Добрецова Т. А., Маклецова С. А. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям / Под ред. Радзинского В. Е. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. 2 с.
12. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. С. 304.
13. Di Giulio D. B., Callahan B. J., McMurdie P. J. et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. Edited by Jeffrey I. Gordon, Washington University School of Medicine in St. Louis, St. Louis, MO, and approved July 17, 2015 (received for review February 11, 2015).
14. Swidsinski A., Mendling W. et al. Adherent Biofilms in Bacterial Vaginosis // Obstet Gynecol. 2005; 106 (5): 1016–1023.

# ОДИН НОМЕР

# бесплатно









App Store



Google play

# Гиперактивный мочевой пузырь у женщин, особенности терапии

Л. А. Ковалева, кандидат медицинских наук

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

**Резюме.** В статье рассматриваются особенности нарушений мочеиспускания у женщин, факторы риска, возможности терапии гиперактивного мочевого пузыря в зависимости от возраста.

**Ключевые слова:** нарушения мочеиспускания, гиперактивный мочевой пузырь, гиперактивность детрузора, М-холиноблокаторы.

**Abstract.** The article discusses the features of urination disorders in women, risk factors, therapy of overactive bladder, depending on the age.

**Keywords:** overactive bladder, overactive bladder treatment, detrusor hyperactivity, anticholinergic drugs.

**П**роведение эпидемиологических исследований по изучению недержания мочи является крайне актуальным ввиду социальной, экономической и психологической значимости. Согласно данным зарубежных авторов распространенность недержания мочи в США достигает 37%, в Европе — 26%, в Англии — 29% [1, 7].

Растущая частота симптомов гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), приводящих к существенному ухудшению качества жизни больных, объясняет повышенный интерес к данной проблеме. Подсчитано, что диагностика и терапия ГМП стоит бюджетам здравоохранения в развитых странах мира миллиарды долларов [2]. Наиболее тяжелое проявление ГМП — urgentное недержание мочи может стать причиной психологических нарушений, депрессии, социальной дезадаптации и в ряде случаев сексуальной дисфункции [3].

Результаты эпидемиологических исследований показали, что распространенность симптомов ГМП выявляется в 7–27% случаев у мужчин и в 9–43% случаев у женщин [2]. Некоторые исследователи сообщают о более высокой частоте симптомов у женщин, по сравнению с мужчинами [3, 4]. Установлено, что частота и тяжесть симптомов ГМП усугубляются с возрастом среди представителей обоих полов [4].

Частота ГМП у женщин в репродуктивном возрасте составляет 20–30%, в перименопаузе и ранней постменопаузе — 30–40%, в пожилом возрасте (старше 70 лет) — 30–50% [5]. Несмотря на очевидные неудобства, вызванные потерей контроля над актом мочеиспускания, женщины редко обращаются за медицинской помощью, а среди обратившихся за помощью только 2% получают адекватную терапию.

Причины развития нарушенного мочеиспускания разнообразны. Неоспоримым является тот факт, что в большинстве случаев страдают рожавшие женщины [7]. Уже в исследованиях R. Vump и соавт. (1998 г.) дисфункция тазового дна диагностируется примерно у 1/3 рожавших женщин [8], по мнению L. Gardozo и соавт. (2002 г.) — в 50% случаев [9]. Мнения исследователей относительно влияния характера родоразрешения на частоту нарушений мочеиспускания разделились. Интересные данные получены в работах P. Wilson [10], согласно которым женщины, имеющие в анамнезе две операции кесарева сечения, страдают недержанием мочи в 23,3% случаев, а у женщин с двумя физиологическими родами в анамнезе этот показатель составил 39%. Однако после третьего оперативного родоразрешения и третьих естественных родов частота симптомов в обеих группах стала почти одинаковой — 38,9% и 37,7% соответственно. Автор показал, что наиболее значительная разница частоты недержания мочи у первородящих женщин: 24,5% — после родов через естествен-

ные родовые пути и 5,2% — после операции кесарева сечения.

Большинство исследователей придерживается мнения, что основную роль играет не количество родов, а их качество, то есть наличие разрывов мышц тазового дна, применение в родах акушерских щипцов и других родоразрешающих операций, что приводит к замещению мышечной ткани соединительнотканными рубцами [11].

Роль дефицита половых гормонов в генезе ГМП не вызывает сомнений. Установлено, что подавляющее количество женщин старше 45 лет, страдающих симптомами ГМП, указывают на связь между началом заболевания и наступлением менопаузы. Прослеживается корреляция между частотой возникновения симптомов ГМП и длительностью постменопаузы. Так, при продолжительности постменопаузы до 5 лет симптомы ГМП встречаются в 15,5% случаев, а при длительности постменопаузы более 20 лет достигают 71,4% случаев [12]. Показано, что факторами риска недержания мочи у женщин в климактерии являются хирургические вмешательства на тазовом дне, ожирение, диабет, когнитивные проблемы и др.

Единое эмбриологическое происхождение структур уrogenитального тракта у женщин обуславливает зависимость мочевых симптомов от уровня половых гормонов, в том числе во время беременности и в климактерии. Чувствительность уретры к эстрогенам у млекопитающих была

описана задолго до того, как были найдены рецепторы к эстрогенам [6]. Концентрация рецепторов в треугольнике Льюто и мочевом пузыре ниже, чем в уретре. Установлено, что влияние эстрогенов на эпителий слизистой оболочки треугольника Льюто проявляется в его созревании из парабазального в промежуточный. Реакция уретрального эпителия на введение эстрогенов у женщин в постменопаузе проявляется в трансформации атрофического уретерия в зрелый многослойный плоский [17].

Согласно современным представлениям, совокупность симптомов и признаков, связанных с уменьшением эстрогена и других половых стероидов, приводящих к изменению половых губ, клитора, промежности, влагалища, уретры и мочевого пузыря у женщин, классифицируют как генитоуринарный синдром менопаузы [13]. Новый термин был одобрен и официально утвержден в 2014 г. на совещании Международного общества по исследованию женского сексуального здоровья и Североамериканского общества по менопаузе (International Society for the Study of Women's Sexual Health; NAMS, North American Menopause Society, ISSWSH). Установлено, что частота генитоуринарного синдрома менопаузы достигает 50% случаев среди женщин среднего и пожилого возраста. Как правило, данные симптомы являются хроническими и прогрессируют без длительной ремиссии.

Недержанием мочи считается подтекание ее, которое резко ограничивает социальную активность пациентки и неприемлемо для нее с гигиенической точки зрения. По терминологии Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society, ICS) недержанием мочи считается подтекание мочи, выявляемое в процессе осмотра: оно может быть уретральным и экстрауретральным. Международное общество по удержанию мочи рекомендует рассматривать следующие формы недержания мочи [18]:

1. Ургентное недержание мочи — непроизвольная утечка мочи, возникающая сразу после внезапного резкого позыва к мочеиспусканию, обусловленного сокращением детрузора во время фазы наполнения мочевого пузыря.
2. Стрессовое недержание мочи (недержание мочи при напряжении) — непроизвольная утечка мочи при напряжении, кашле, чихании.

3. Смешанное недержание мочи — сочетание ургентного и стрессового компонентов.
4. Пародоксальная ишурия — недержание мочи от переполнения.
5. Энурез — любая непроизвольная потеря мочи.
6. Ночной энурез — жалобы на потерю мочи во время сна.
7. Внеуретральное недержание мочи — выделение мочи помимо мочеиспускательного канала, проявляется при наличии свищей, дивертикула уретры, врожденных аномалий развития.

Наиболее часто встречающиеся типы недержания мочи — стрессовое, ургентное и смешанное. На долю остальных типов недержания мочи приходится от 5% до 10% случаев.

Согласно определению Международной урогинекологической ассоциации (International Urogynecological Association, IUGA) совместно с Международным обществом по удержанию мочи гиперактивный мочевой пузырь — состояние ургентности (непреодолимое желание помочиться) с эпизодами недержания мочи или без него, как правило, сопровождаемое частыми дневными и ночными мочеиспусканиями при отсутствии инфекции мочевыводящих путей или других очевидных патологий [5]. Симптомокомплекс ГМП характеризуется рядом симптомов:

- поллакиурией (учащенным мочеиспусканием) — более 8 раз в сутки;
- ноктурией — необходимостью просыпаться более одного раза ночью для мочеиспускания;
- ургентностью (императивными позывами) — непреодолимым, безотлагательным ощущением помочиться;
- ургентным недержанием мочи — эпизодами потери мочи при императивном позыве.

В основе синдрома ГМП лежит детрузорная гиперактивность — уродинамическое понятие, обозначающее непроизвольные спонтанные или спровоцированные сокращения детрузора во время фазы наполнения. В настоящее время выделяют две основных формы детрузорной гиперактивности: нейрогенную и идиопатическую. Нейрогенные причины развития ГМП предполагают нарушение иннервации мочевого пузыря вследствие неврологических заболеваний и повреждений. Выделяют супраспинальные поражения (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, инсульт и др.)

и супрасакральные поражения (остеохондроз, спондилоартроз позвоночника, грыжа Шморля, миеломенингоцеле и др.). К факторам риска идиопатической (не нейрогенной) детрузорной гиперактивности относят возрастные изменения, инфравезикальную обструкцию, миогенные и анатомические изменения пузырно-уретрального сегмента, а также сенсорные нарушения.

Ведущими исследователями выделяется несколько теорий возникновения симптомокомплекса ГМП, главными из которых являются:

- «Нейрогенная теория» de Groat заключается в изменении периферических и/или центральных регуляторных механизмов мочеиспускания, что является пусковым моментом в формировании ГМП.
- «Миогенная теория» Brading предполагает развитие каскада биохимических реакций вследствие гипоксии различного генеза, что приводит к изменению возбудимости гладкомышечных клеток.
- «Автономная теория» Gillespie основана на изменении чувствительности и концентрации М-холинорецепторов в области мочевого пузыря.
- «Уротелиогенная теория» предполагает, что изменения чувствительности и сцепления в сети уротелий-миофибробласт (интерстициальные клетки) приводят к повышению сократительной способности детрузора.

Консервативная терапия ГМП включает сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Основными группами лекарственных препаратов являются: М-холинолитики, лекарственные средства комбинированного холинолитического и миотропного действия, трициклические антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, активаторы калиевых каналов, β-адреномиметики, нестероидные противовоспалительные средства, аналоги вазопрессина и блокаторы афферентных нервных волокон (селективные агонисты TRPV<sub>1</sub>-рецепторов; селективные антагонисты пуринергических P<sub>2</sub>X<sub>2</sub>- и P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>-рецепторов, GABA-рецепторов, TrKA-рецепторов и др.) [17].

Лечение симптомокомплекса ГМП зависит от степени тяжести и длительности заболевания [1, 14]. Первой линией терапии ГМП является поведенческая терапия, включающая огра-

ничение количества потребляемой жидкости, кофеина, газированных напитков; ведение дневника мочеиспускания; обучение методике запланированных и отсроченных мочеиспусканий; тренировку мышц тазового дна. Поведенческая терапия, как правило, сочетается с медикаментозным лечением.

Вторая линия терапии симптомов ГМП представлена пероральными формами антимускариновых препаратов, а при их неэффективности следующей линией терапии — агонистами  $\beta_3$ -адренорецепторов. Реже назначаются трансдермальные формы оксibuтина.

К третьей линии терапии ГМП относят интрадетрузорное введение ботулотоксина А, периферическую стимуляцию тиббиального нерва, сакральную нейромодуляцию. Последние методы лечения, как правило, применяют при недостаточной эффективности или побочных эффектах антимускариновых препаратов и агонистов  $\beta_3$ -адренорецепторов.

Эффективность М-холинолитиков (толтеродин, солифенацин, оксibuтин, троспиум хлорид, фезотеродин, дарифенацин) в терапии симптомов ГМП подтверждена большим количеством рандомизированных исследований [14–16]. В организме человека выделено пять подтипов холинергических мускариновых рецепторов (M1–M5). В детрузоре человека преимущественно находятся M2- и M3-холинорецепторы. Несмотря на то, что M2-холинорецепторы составляют 80% мускариновых рецепторов мочевого пузыря, M3-холинорецепторы играют более важную роль в сокращении детрузора. Стимуляция M3-рецепторов ацетилхолином приводит к сокращению гладкой мускулатуры [14]. В фазу опорожнения под влиянием ацетилхолиновой стимуляции холинергических рецепторов и в связи с торможением симпатической иннервации происходит сокращение детрузора и расслабление замыкательного аппарата.

Оценка эффективности толтеродина с позиций доказательной медицины позволяет рассматривать последний как препарат, достоверно улучшающий симптомы ГМП в течение 12 недель приема (I-A), что подтверждается диагностическими «маркерами». Так, в проспективном исследовании женщин с ГМП в возрасте 20–72 лет показано снижение ультразвуковых показателей толщины стенки мочево-

го пузыря и детрузора после терапии толтеродином 4 мг в сутки в течение 12 недель ( $p < 0,05$ ). В другом исследовании выявлено значительное снижение уровня фактора роста нервов в моче у пациентов, получавших терапию толтеродином 4 мг в сутки в течение 12 недель ( $1,10 \pm 0,26$  исходно,  $0,41 \pm 0,09$  после лечения,  $p = 0,008$ ) [18].

Препарат Уротол® содержит в своем составе толтеродин, конкурентно блокирующий М-холинорецепторы с наибольшей селективностью в отношении рецепторов мочевого пузыря. Показаниями к применению Уротол® являются симптомы ГМП, рекомендуемая доза — по 2 мг 2 раза в сутки. Исключение составляют пациенты с нарушением функции печени и почек (скорость клубочковой фильтрации  $\leq 30$  мл/мин), которым рекомендуется снижение дозы до 1 мг 2 раза в сутки. Курс лечения, как правило, составляет 3–6 мес.

Особенностью лечения симптомов ГМП у женщин в климактерии является сочетание стандартных методов (поведенческая терапия, М-холинолитики) с заместительной гормональной терапией, что является патогенетически обоснованным [4, 17]. Установлено, что вагинальные формы эстрогенов оказывают терапевтический эффект на все симптомы ГМП, включая urgentное недержание мочи. Локальная гормонотерапия положительно воздействует на секрецию влажалошного эпителия и уротелия, снижая вероятность инфекционных осложнений нижних мочевых путей [12]. Проведение метаанализа показало преимущество комбинированной терапии, включающей М-холинолитики и локальные эстрогены у женщин в постменопаузе с симптомами ГМП [17]. ■

#### Литература

1. Gormley E. A., Lightner D. J., Burgio K. L. et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. 2014.
2. Coyne K. S., Sexton C. C., Vats V. et al. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age // *Urology*. 2011; 77: 1081.
3. Sand P. K., Goldberg R. P., Dmochowski R. R. et al. The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial // *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 1730.

4. Maserejian N. N., Curto T., Susan A. Reproductive history and progression of lower urinary tract symptoms in women: results from a population-based cohort study // *Urology*. 2014; 83 (4).
5. Haylen B. T., de Ridder D., Freeman R. M. et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction // *Neurourol. Urodyn*. 2010; 29: 4.
6. Cavallini E. D., Giocolano A. et al. Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina // *Maturitas*. 2008; 219–225.
7. Minassian V. Urinary incontinence in women: variation in prevalence estimates and risk factors // *Obstet. Gynecol*. 2008; Vol. 111: 324–331.
8. Bump R., Norton R. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 1998; Vol. 25: 723–746.
9. Cardozo L., Staskin D. Pregnancy and childbirth. Textbook of female Urology and Urogynaecology, UK. 2002; 977–994.
10. Wijma J., Weis A., Wolf B. Anatomical and functional changes in the lower urinary tract during pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynecol*. 2001; Vol. 108: 726–732.
11. Rotveit G., Hunskaar S. Urinary incontinence and age at the first and last delivery: the Norwegian HUNT/EPINCONT study // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2006; Vol. 195: 433–438.
12. Thuroff J. W., Abrams P., Andersson K. E. et al. EAU guidelines on urinary incontinence // *European Urology*. 2011; 59: 387–400.
13. POSITION STATEMENT. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. 2013; Vol. 20, № 9: 888–902.
14. Chapple C. R., Khullar V., Gabriel Z. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis // *Eur Urol*. 2008; 54: 543.
15. Khullar V., Chapple C., Gabriel Z. et al. The effects of antimuscarinics on health-related quality of life in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis // *Urology*. 2006; 68: 38.
16. Novara G., Galfano A., Secco S. et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder // *Eur. Urol*. 2008; 54: 740.
17. Wróbel A. Overactive bladder syndrome pharmacotherapy: future treatment options // *Prz Menopauzalny*. 2015; 14 (4): 211–217.
18. Nabi G., Cody J. D., Ellis G., Hay-Smith J., Herbison G. P. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults (Review) // *The Cochrane Library*. 2006, Issue 4: 85.



• **СТАБИЛИЗИРУЕТ**  
ФУНКЦИЮ МОЧЕВОГО  
ПУЗЫРЯ **У 82% ПАЦИЕНТОВ**  
И **УСТРАНЯЕТ** ПРИЗНАКИ  
ГАМП\* УЖЕ ЧЕРЕЗ 1 МЕСЯЦ  
ТЕРАПИИ!<sup>2</sup>

• **НЕ ОГРАНИЧИВАЕТ**  
ДНЕВНУЮ АКТИВНОСТЬ  
И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ГАМП<sup>3</sup>

# Уротол® эффективное решение деликатных проблем<sup>1</sup>

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА УРОТОЛ®

**Торговое название препарата:** УРОТОЛ® **Международное непатентованное название:** толтеродин **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Таблетки 1 мг. **Состав:** каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве активного вещества 1 мг толтеродина. Таблетки 2 мг: **Состав:** каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит в качестве активного вещества 2 мг толтеродина. **Фармакотерапевтическая группа:** М-холиноблокатор. **Код АТХ:** G04BD07

**Показания к применению:** гиперрефлексия (гиперактивность, нестабильность) мочевого пузыря, проявляющаяся частыми, императивными позывами к мочеиспусканию, учащением мочеиспускания и/или недержанием мочи. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; Задержка мочеиспускания; Неподдающаяся лечению закрытоугольная глаукома; Миастения гравис; Тяжелый язвенный колит; Мегаколон; Возраст до 18 лет. **С осторожностью:** назначают препарат при выраженной обструкции нижних мочевыводящих путей из-за риска задержки мочеиспускания, при повышенном риске снижения перистальтики ЖКТ, при обструктивных заболеваниях ЖКТ (например, стеноз привратника), при почечной или печеночной недостаточности (суточная доза не должна превышать 2 мг), невропатии, грыже пищеводного отверстия диафрагмы. **Способ применения и дозы:** Препарат назначают внутрь по 2 мг 2 раза в день, независимо от приема пищи. Общая доза препарата может быть уменьшена до 2 мг в сутки, основываясь на индивидуальной переносимости препарата. **При нарушениях функции печени и/или почек,** а также при одновременном применении с кетоконазолом или другими сильными ингибиторами CYP3A4 рекомендуется снижение дозы препарата до 1 мг 2 раза в день. Эффективность терапии должна быть повторно оценена спустя 2 - 3 месяца после начала лечения. **Побочное действие:** Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, отек Квинке (очень редко). Со стороны нервной системы: нервозность, нарушение сознания, галлюцинации, головокружение, сонливость, парестезия, головная боль. Со стороны органов зрения: сухость глаз, нарушение аккомодации. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышенное сердцебиение, аритмия (редко). Со стороны ЖКТ: сухость во рту, диспепсия, запор, боль в животе, метеоризм, рвота, редко – гастроэзофагеальный рефлюкс. Со стороны кожных покровов: сухость кожи. Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочеиспускания. Прочие: повышенная утомляемость, боль в груди, периферические отеки, бронхит, увеличение массы тела. **Лекарственное взаимодействие:** Следует избегать одновременного назначения толтеродина с сильными ингибиторами CYP3A4, такими как макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол и миконазол), ингибиторы протеаз, вследствие возможности повышения концентрации толтеродина в сыворотке крови, что увеличивает риск передозировки препарата. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой по 1 мг и 2 мг. По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/Аل. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения:** В сухом месте. **Срок годности:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Перед назначением ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.**

1. Chapple C.R., Rechberger T., Al-Shukri S. et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004; 93: 303–310. 2. Балан В.Е., Гаджиева З.К. Нарушения мочеиспускания в климактерии и принципы их лечения // *ПМЖ*. – 2000. – №7. 3. Todorova A et al. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*. 2001 Jun; 41(6): 636–44.

\*ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь

**Перед назначением ознакомьтесь с полным вариантом инструкции.**

**За более подробной информацией обращайтесь в представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).**  
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, [www.sanofi.ru](http://www.sanofi.ru)

**ZENTIVA**  
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

# Биорегуляционная терапия в профилактике преэклампсии и других осложнений беременности и родов

В. А. Крамарский\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Таюрская\*

В. Н. Дудакова\*, кандидат медицинских наук

И. В. Ежова\*\*

М. А. Черкашина\*

\* ГБОУ ДПО ИГМАПО МЗ РФ, Иркутск

\*\* ОГАУЗ ИГПЦ, Иркутск

**Резюме.** Оценена эффективность биорегуляционной терапии в профилактике преэклампсии и других осложнениях беременности и родов.

**Ключевые слова:** беременность, роды, осложнения, преэклампсия, терапия.

**Abstract.** The efficiency of bioregulation therapy in prevention of pre-eclampsy and other complications of pregnancy and delivery was estimated.

**Keywords:** pregnancy, delivery, complications, pre-eclampsy, therapy.

**Д**иагностика, лечение и профилактика преэклампсии продолжают оставаться наиболее сложными акушерскими задачами современного акушерства, на что указывает сохраняющаяся частота этой патологии, несмотря на постоянное совершенствование лечебно-диагностических технологий. Данная патология встречается у 6–8% беременных в развитых странах и превышает 20% в развивающихся [5]. В России, несмотря на наблюдающееся в последнее десятилетие снижение абсолютного числа родов, частота преэклампсий из года в год увеличивается и достигает 16–21% [2, 5].

Преэклампсия в 82% случаев развивается на фоне нарушения процессов плацентации и экстрагениальной патологии. По данным отечественных авторов, она занимает третье место в структуре летальности беременных, на ее долю приходится

15–25% случаев материнской смертности. Преждевременные роды при преэклампсии встречаются в 20–30% случаев, перинатальная заболеваемость составляет 56%, а перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную, достигая 12% [3, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), у каждого пятого ребенка, родившегося у матери с преэклампсией, нарушено физическое и психоэмоциональное развитие, значительно выше уровень заболеваемости в младенческом и раннем детском возрасте [5].

Вопросы профилактики преэклампсии как таковой, так и медикаментозной до настоящего времени являются одной из дискуссионных тем данной проблемы в связи с концепцией генетической детерминированности данной патологии. В то же время целесообразность профилактики для предупреждения тяжелых форм преэклампсии, наиболее часто приводящих к материнской смертности и послеродовой заболеваемости, а также нарушению когнитивных функций и высокой забо-

леваемости новорожденных, требует поиска более эффективных методов профилактики выраженных форм преэклампсии [1, 3, 7].

Одним из перспективных направлений профилактики преэклампсии является биорегуляционный подход, основанный на принципах усиленного саногенеза. Фактором усиления процессов саногенеза организма может являться антигомотоксическая терапия. С точки зрения гомотоксикологии организм является открытой и стремящейся к равновесию биологической системой, нарушение которой может быть обусловлено появлением в организме экзогенных и эндогенных токсинов. Воздействие этих химических веществ, вырабатываемых в ходе нарушения обменных процессов, вызывает ответные защитные реакции организма, проявляющиеся в форме заболевания.

Таким образом, болезнь, с точки зрения гомотоксикологии, является комплексом целесообразных защитных процессов [7, 8].

Антигомотоксические препараты представляют собой сочетание ком-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
kramarskye@mail.ru

понентов из естественных продуктов окружающей среды в очень малых разведениях, исключая их токсическое воздействие на организм, стимулирующих детоксикационные и защитные силы организма. Эти препараты изготавливают из натуральных природных компонентов: экстрактов растений, вытяжек из органов животных, стерилизованных культур микроорганизмов, минеральных веществ, микроэлементов и катализаторов. Безопасность применения антигемотоксических препаратов, особенно в перинатальной медицине, связана с низкими концентрациями минералов, микроэлементов и гормонов, содержащихся в комплексных препаратах, и соответствует их концентрации в организме человека. Поступающие в организм микродозы не вызывают перегрузки организма, а наоборот, стимулируют его системы и подключают дополнительные защитные механизмы.

## Материалы и методы исследования

Всего число наблюдений 234. В первой группе женщин (140 человек) после оценки степени риска по методике, предложенной В.С. Мериакри (1986), и получения информированного согласия беременных, проводилась дифференцированная профилактика преэклампсии с использованием антигемотоксических препаратов. У 58 (41,4%) женщин выявлена легкая степень риска преэклампсии, у 48 (34,3%) средняя и у 34 (24,3%) высокая степень риска. В контрольной группе беременных из 94 человек профилактика преэклампсии не проводилась, но также оценивалась степень риска преэклампсии. При этом в контрольной группе женщин с первой степенью риска преэклампсии было 44 (46,8%) человека, второй — 30 (31,9%) и высокой степенью риска 20 (21,3%) беременных.

В группе женщин, у которых проводилась профилактика преэклампсии, — 140 беременных со сроком гестации от 16 до 22 недель оценка степени риска колебалась от 13 до 36 баллов, средний возраст женщин составил  $27,6 \pm 2,1$  года. Из этой группы наблюдения, с учетом применения антигемотоксических препаратов, исключались женщины в возрасте менее 18 лет.

В контрольной группе беременных суммарная оценка степени риска пре-

эклампсии колебалась от 15 до 33 баллов, а средний возраст составил  $28,4 \pm 3,6$  года и достоверно не отличался от возраста группы женщин, где профилактика проводилась ( $p > 0,05$ ).

Первородящих женщин в первой группе было 85 (60,7%) человек, а во второй 72 (76,6%). Медицинские аборт в анамнезе в первой группе женщин отмечены в 92 (65,7%) случаях, во второй группе в 68 (72,3%).

Соматическая патология в анамнезе (пиелонефрит, анемия беременных, повышенное питание, сахарный диабет, гипертония, эутиреоидный зоб) в первой группе выявлены в 96 (68,6%) случаях, а во второй в 68 (72,3%).

Оценка степени риска развития преэклампсии проводилась по методике, предложенной В.С. Мериакри (1986), как технологии, наиболее полно охватывающей дезадаптационные факторы риска.

Риск развития преэклампсии при сумме баллов от 12 до 20 расценивали как легкий, от 21 до 30 баллов как средний, а свыше 30 баллов как высокую степень риска преэклампсии.

Всем беременным проводилось ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса с оценкой маточно-плацентарного кровотока посредством доплерометрии маточных, пуповинных сосудов и среднемозговой артерии плода. Для подтверждения выраженной преэклампсии проводилась оценка кровотока в надлобковых артериях женщин.

Определение биохимических показателей крови и исследование мочи осуществлялись по общепринятым методикам.

При легкой степени риска беременные основной группы исследуемых женщин (140) принимали только препараты кальция в виде пищевых добавок с 16-й по 20-ю неделю беременности, не менее 2 г в сутки. При средней степени риска также с информированного согласия к профилактике кальцием по описанной схеме добавлялся антигемотоксический препарат с дренажной и детоксикационной функцией — Гепар композитум. Профилактика проводилась с 16-й по 20-ю неделю беременности. При высокой степени риска преэклампсии к вышеуказанным профилактическим мероприятиям добавлялись препараты метаболической и иммунологической направленности Коэнзим композитум и Энгистол. Все лекарственные средства использовались только после

информированного согласия женщин с объяснением целесообразности их применения и минимальной возможности осложнений.

Препарат Гепар композитум вводился подкожно по 1 ампуле (2,2 мл) 2 раза в неделю через 3 дня в течение 1 месяца. Между инъекциями раствора Гепар композитум, также 2 раза в неделю через 3 дня внутримышечно вводился раствор Коэнзим композитум по 1 ампуле (2,2 мл) в течение 1 месяца. Основное действие этих препаратов заключалось в нормализации метаболических процессов в плаценте и печени, органах, нарушение функции которых лежит в основе развития преэклампсии.

С целью коррекции иммунологических взаимоотношений системы мать—плод использовался препарат Энгистол по 1 таблетке 3 раза в день под язык до рассасывания за 20–30 минут до принятия пищи в течение недели, затем по 1 таблетке 2 раза в день также в течение недели и по одной таблетке в день в течение 2 недель.

Статистическую обработку полученных результатов производили общепринятыми методами вариационной статистики. Данные представлены как среднее  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Значимость определяемых различий оценивали с помощью однофакторного мультидисперсного анализа (ANOVA) с использованием пакета статистического анализа SHSS Statistics 22. Статистически значимыми считали отличия при  $p < 0,05$ . Непараметрические данные исследовали с помощью этого же пакета статистического анализа. Т-тест Стьюдента считали значимым при значении менее 0,05.

## Результаты и обсуждение

При первой степени риска и проведении профилактики преэклампсия развивалась только в 16,7% (9 человек). Первые проявления симптомов отмечены с 33–34 недель беременности. Степень тяжести была невыраженной. Основными проявлениями в этой группе женщин была гипертония. При этом систолическое АД не превышало 160 мм рт. ст., составляя в среднем  $142 \pm 5,8$  мм рт. ст., среднее АД не превышало 110 мм рт. ст., составляя в среднем  $108 \pm 1,8$  мм рт. ст. Индекс дезадаптации (ИД), рассчитываемый по формуле: отношения среднего артериального давления (САД) к частоте пульса, не превышал показатель 1,4,

составляя  $1,25 \pm 0,12$ . Суточная потеря белка в этой группе беременных не превышала 2,5 г, составляя в среднем  $1,9 \pm 0,5$  г/л, а фильтрационная способность почек не понижалась ниже 80 мл/мин и была равна в среднем  $87 \pm 9,5$  мл/мин. Отеки при их наличии локализовались только на нижних конечностях. Печеночные пробы, показатель билирубина и щелочной фосфатазы были в пределах референтных значений. Средний показатель осмолярности крови составил  $289 \pm 5,6$  мосм/л. Средний уровень фибриногена был равен  $3,8 \pm 0,6$ , тромбоцитов в периферическом бассейне кровотока  $257 \pm 28$  тыс., анти-тромбина III (А-III) —  $85 \pm 3,4\%$ , а средний уровень гематокрита  $32,7 \pm 3,4\%$ . Продукты деградации фибриногена ни в одном из наблюдений с преэклампсией невыраженной степени не отмечены.

По данным кардиотокографии плода (КТГ) (методика of Fisher) внутриутробная гипоксия плода легкой степени отмечена только в трех наблюдениях, асимметричная гипотрофия в одном, а нарушение маточно-плацентарного кровотока 1А в двух случаях.

Большинство женщин с преэклампсией из этой группы (8 человек — 88,9%) родоразрешены через естественные родовые пути при доношенной беременности. Средняя продолжительность родов среди них составила  $9,4 \pm 2,7$  часа. Средняя кровопотеря после родов  $109,4 \pm 53$  мл.

Средняя масса новорожденных составила  $3126,4 \pm 73,2$  г, а средняя оценка по шкале Апгар в первую минуту жизни —  $7,3 \pm 1,1$  балла. Только в одном наблюдении из этой группы женщин с преэклампсией проведено экстренное оперативное родоразрешение при беременности 38 недель и самостоятельно развившейся родовой деятельности по поводу клинически узкого таза.

При второй степени риска преэклампсия невыраженной степени развивалась у 29,2% (14 человек). Первые проявления симптомов отмечены с 30–32 недель беременности. Степень тяжести была в 4 (28,6%) наблюдениях более выраженной, чем в первой группе женщин с легкой степенью риска развития преэклампсии.

Основными проявлениями у женщин со средней степенью риска развития преэклампсии являлась гипертензия. При этом систолическое АД в 4 случа-

ях превышало 160 мм рт. ст., составляя в среднем  $168 \pm 2,4$  мм рт. ст. Средний ИД не превышал показатель 1,5, составляя  $1,35 \pm 0,14$ . Суточная протеинурия не превышала 5,0 г, составляя в среднем  $2,7 \pm 1,2$  г/л, а фильтрационная способность почек не понижалась ниже 75 мл/мин, составляя в среднем  $81 \pm 5,5$  мл/мин. Печеночные пробы, показатель билирубина и щелочной фосфатазы были в пределах референтных значений. Средний показатель осмолярности крови составил  $292 \pm 13,9$  мосм/л. Средний уровень фибриногена составил  $4,3 \pm 0,7$  г/л, тромбоцитов в периферическом бассейне кровотока  $212 \pm 35$  тыс., А-III —  $78 \pm 2,4\%$ , а средний уровень гематокрита  $35,6 \pm 4,42\%$ .

По данным КТГ внутриутробная гипоксия плода легкой степени отмечена в 5 (10,4%) наблюдениях, а средней степени в 3 (6,25%). Асимметричная гипотрофия при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена у 4 (8,3%) плодов. Нарушение маточно-плацентарного кровотока 1А отмечено в 3 (6,25%) случаях, второй степени у 3 (6,25%) женщин и критический кровоток в 2 (4,2%) наблюдениях. В случаях критического потребовалось досрочное родоразрешение. В трех случаях (21,4%) при развившейся преэклампсии женщины были оперативно родоразрешены досрочно в 32 и 33 недели беременности в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и продолжающей прогрессировать внутриутробной гипоксией плода. Были извлечены живые дети с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР) и средней оценкой по шкале Апгар  $5,8 \pm 0,6$  балла. В одном наблюдении произошли преждевременные самопроизвольные роды при беременности 36 недель недоношенным мальчиком массой 2670 г и длиной 48 см без признаков гипотрофии, но с оценкой по шкале Апгар 6–7 баллов. В двух случаях при доношенной беременности произведено оперативное родоразрешение. В одном из них в связи с отсутствием готовности родовых путей, преждевременным излитием околоплодных вод и нарастанием безводного периода и в другом случае в связи с вторичной упорной слабостью родовых сил. В остальных 8 наблюдениях при преэклампсии роды завершились самопроизвольно при доношенной беременности. Средняя продолжительность родов составила  $7,7 \pm 2,8$  часа.

При этом средняя масса плодов была равна  $3450,6 \pm 48,3$  г, а средняя оценка по шкале Апгар  $7,6 \pm 0,5$  балла.

В группе с высокой степенью риска и проводимой профилактикой преэклампсия развивалась только в 32,3% (11 человек) наблюдений. При этом ни в одном из наблюдений не отмечалась выраженная степень преэклампсии. Первые проявления симптомов у женщин с высокой степенью риска отмечены с 32–34 недель беременности. Основным проявлением преэклампсии была протеинурия. Средние суточные потери белка с мочой составляли  $3,2 \pm 1,4$  г/л. При этом средний белок сыворотки крови был равен  $54,2 \pm 0,9$  г/л. Повышение артериального давления отмечено во всех наблюдениях. Среднее систолическое АД среди всех женщин с преэклампсией этой группы было равно  $146,4 \pm 4,8$  мм рт. ст. Средний показатель ИД не превышал 1,5, составляя  $1,28 \pm 0,2$ . Фильтрационная способность почек составляла в среднем  $76,7 \pm 4,6$  мл/мин. Печеночные пробы, показатель билирубина и щелочной фосфатазы были в пределах референтных значений. Средний показатель осмолярности был равен  $298 \pm 12,6$  мосм/л. Средний уровень фибриногена равнялся  $3,8 \pm 0,9$  г/л, тромбоцитов в периферическом бассейне кровотока  $184 \pm 35$  тыс., А-III —  $82 \pm 4,5\%$ , а средний уровень гематокрита  $38,6 \pm 3,4\%$ . По данным КТГ внутриутробная гипоксия плода легкой степени среди женщин с высокой степенью риска преэклампсии отмечена в четырех наблюдениях, средней степени в одном. Асимметричная гипотрофия имела место в трех наблюдениях. Нарушение маточно-плацентарного кровотока 1А отмечено в трех случаях, второй степени у двух женщин и критический кровоток в одном наблюдении. Лечение проводилось в зависимости от характера клинических проявлений по существующим стандартам с использованием магнезиальной терапии, антагонистов кальция, клофелина. В одном наблюдении женщина была оперативно родоразрешена досрочно в 35 недель беременности в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии и продолжающейся внутриутробной гипоксией плода. Была извлечена живая девочка с признаками ЗВУР и оценкой по шкале Апгар 5–6 баллов. В двух наблюдениях произошли преждевременные самопроизвольные роды при беременности

35 и 36 недель недоношенными мальчиками массой 2370 и 2560 г без признаков гипотрофии, с оценкой по шкале Апгар 7 и 8 баллов. В остальных 8 наблюдениях беременность завершилась самопроизвольными родами при доношенной беременности. Средняя продолжительность родов составила  $6,5 \pm 3,8$  часа. Средняя масса плодов составила  $3347 \pm 59,3$  г, а средняя оценка по шкале Апгар  $7,8 \pm 0,7$  балла.

В контрольной группе женщин, которым не проводилась профилактика преэклампсии при первой степени риска, преэклампсия развилась в 38,6% (17 женщин), при второй — в 61,8% (21 женщина) и при третьей — 90,5% (19 женщин).

При первой степени риска основные клинические проявления патологии в контрольной группе женщин у 7 беременных возникли в 31–34 недели, у 10 в 35–37 недель. В двух наблюдениях преэклампсия носила выраженный характер с повышением систолического АД более 160 мм рт. ст., протеинурией от 5 до 12 г/л в сутки, генерализованными отеками, гипоосмолярностью в одном наблюдении и тромбоцитопенией. ИД в этих случаях был равен 1,72 и 1,83. Срок беременности у этих женщин был равен 31-й и 32-м неделям. По данным КТГ отмечалась внутриутробная гипоксия плодов, а доплерометрия показала нарушение кровотока второй и третьей степени. У этих женщин был выявлен ретроградный кровоток в надлобковых артериях, что указывало на выраженный характер преэклампсии. В связи с создавшейся ситуацией проведено кесарево сечение под эпидуральной анестезией. Извлечены живые недоношенные плоды с оценкой по шкале Апгар при рождении 5 и 6 баллов с признаками ЗРП и массой 1080 и 1030 г.

У 5 женщин в сроки беременности от 34 до 38 недель проявления преэклампсии соответствовали невыраженной его степени с протеинурией от 3 до 5 г/л и средним показателем  $4,2 \pm 0,8$  г/л, средним АД, составляющим  $116,4 \pm 1,6$  мм рт. ст., ИД, не превышающим 1,5, и средней осмолярностью  $296,8 \pm 5,1$  мосм/л. У всех этих беременных отмечалась тромбоцитопения со средним уровнем тромбоцитов  $167 \pm 35$  тыс. Средний уровень фибриногена составил  $2,3 \pm 0,8$  г/л. По данным КТГ гипоксия внутриутробного плода отмечалась

в четырех наблюдениях из пяти. Самопроизвольные преждевременные роды произошли у трех женщин в 35 и 36 недель беременности. У двух беременных роды произошли в 38 недель. Из трех недоношенных живых детей только у одного зафиксированы признаки ЗВУР.

В 10 наблюдениях отмечена невыраженная преэклампсия. Во всех наблюдениях среднее АД не превышало 120 мм рт. ст. Протеинурия в среднем составляла  $2,6 \pm 1,1$  г/л. По данным КТГ гипоксия плода отмечалась только в четырех случаях, а нарушение кровотока первой степени по данным доплерометрии в пяти. Асимметричная ЗВУР первой степени выявлена у трех плодов.

Лечение проводилось соответственно существующим стандартам и в основном оказалось эффективным.

Все женщины самопроизвольно вступили в роды при доношенной беременности. У двух из них в связи с прогрессирующей внутриутробной гипоксией плода, на фоне развившейся дискоординации родовых сил и упорной слабости, произведено экстренное кесарево сечение. Новорожденные при рождении имели оценку по шкале Апгар 5 баллов. У одного из них выявлены признаки ЗВУР. Его масса при рождении составила 2870 г при длине 50 см.

Остальные 8 женщин родоразрешены через естественные родовые пути. При этом у 2 рожениц отмечалась слабость родовых сил, которая была успешно скорректирована внутривенным введением окситоцина. Оценка по шкале Апгар при рождении в среднем была равна  $7,1 \pm 0,9$  балла. Средняя масса новорожденных составила  $3654,2 \pm 423$  г. Только у 3 новорожденных были выявлены признаки ЗВУР легкой степени.

При второй степени риска преэклампсии основные клинические проявления патологии у 15 из 21 женщины возникли в 28–32 недели, у 5 в 34–36 недель и у одной в 37 недель беременности. В четырех наблюдениях преэклампсия носила выраженный характер с повышением систолического АД более 160 мм рт. ст., протеинурией от 5 до 18 г/л в сутки, генерализованными отеками, гипоосмолярностью в двух наблюдениях и тромбоцитопенией. ИД в этих наблюдениях был равен 1,74, 1,78, 1,65, 1,84. Срок беременности в этих случаях был равен 28, 30, 31, 32 неделям. По данным КТГ

отмечалась внутриутробная гипоксия плодов, а доплерометрия показала нарушение кровотока второй [3] и третьей степени [1]. У трех женщин был выявлен ретроградный кровоток в надлобковых артериях. В связи с создавшейся ситуацией произведено кесарево сечение под эпидуральной анестезией. Извлечены живые недоношенные плоды с оценкой по шкале Апгар при рождении 4, 5, 6 и 6 баллов с признаками ЗВУР.

Из 11 наблюдений с ранним проявлением преэклампсии из этой же группы беременных у 8 женщин были клинические манифесты, соответствующие выраженной преэклампсии, что потребовало проведения интенсивной терапии в условиях реанимации по существующим стандартам. Эффективной терапия оказалась у 4 женщин. Это послужило причиной пролонгирования беременности и пересмотра оценки степени тяжести патологии.

При более позднем проявлении преэклампсии у 6 беременных степень тяжести преэклампсии носила невыраженный характер с ИД, не превышающим показатель 1,5. Высокое АД эффективно корректировалось антагонистами кальция и небольшими дозами магнезии (1,0 г/кг). При этом общий уровень белка в сыворотке крови во всех наблюдениях был не менее 59 г/л, а протеинурия не превышала 2 г/л. Во всех случаях отмечалась гипертоническая (более 295 мосм/л) и отсутствие выраженной гемоконцентрации. По данным доплерометрии только в двух наблюдениях выявлено нарушение кровотока первой степени.

В этой группе женщин срочные самопроизвольные роды произошли у 9 женщин. У одной беременной в связи с дистрессом плода произведено экстренное кесарево сечение. Извлечен мальчик массой 3440 г, длиной 52 см с оценкой по шкале Апгар 6 баллов. У остальных 9 женщин роды протекали: со слабостью родовой деятельности, эффективно корректируемой окситоцином, и у двух рожениц с дискоординацией родовых сил первой степени, эффективно леченных транквилизирующей терапией. У двух женщин роды осложнились послеродовым гипотоническим кровотечением с дефицитом объема циркулирующей крови 22% и 19%, с которым успешно справились консервативными методами. Средняя оценка по шкале Апгар

у детей этой группы женщин составила  $6,5 \pm 1,4$  балла, а средняя масса новорожденных  $3124 \pm 159$  г.

У женщин с высокой степенью риска развития преэклампсии признаки заболевания возникли у 18 (90%) человек из 20. У 16 беременных первые признаки преэклампсии появились в 26–32 недели беременности. При этом у 10 (55,6%) беременных клиничко-параклинические проявления носили выраженный характер с высоким АД, превышающим 160 мм рт. ст. (систолическое), высокой протеинурией от 6 до 13 г/л, дефицитом диуреза, сниженной фильтрационной способностью почек (средний показатель  $56,8 \pm 3,2$  мл/мин). С проявлением хронического ДВС (фибриноген  $2,3 \pm 0,9$  г/л, Д-димеры, А-III —  $71,3 \pm 2,6\%$ , агрегация тромбоцитов 45%). У 6 беременных отмечены невыраженные проявления преэклампсии. У 10 из 16 человек проведенная патогенетическая терапия оказалась эффективной, что позволило пролонгировать беременность. У 6 человек эффективность терапии носила временный характер, что послужило причиной досрочного прерывания беременности у 4 (22,2%) женщин посредством кесарева сечения в 29 (2), 31 и 32 недели беременности. Извлечены живые недоношенные дети с признаками ЗВУР и оценкой по шкале Апгар от 4 до 6 баллов. Средняя кровопотеря составила  $754 \pm 127$  мл. Две женщины родоразрешены через естественные родовые пути, у одной из которых произошла антенатальная гибель плода в 26 недель беременности на фоне проводимой терапии и недооценки функционального состояния плода. Другая беременная родоразрешена в 32 недели беременности после подготовки сурфактантной системы плода на фоне преждевременного излития околоплодных вод с самопроизвольно развившейся родовой деятельностью. Родилась живая недоношенная девочка с оценкой по шкале Апгар 6 баллов, массой 754 г с признаками ЗВУР.

У двух человек (11,1%) клиника преэклампсии невыраженной степени была выявлена в 36 и 37 недель беременности. Проводимая терапия оказалась эффективной. Эти женщины родоразрешались самопроизвольно при доношенной беременности в 38 и 39 недель.

### Заключение

Таким образом, при проведении целенаправленной профилактики

преэклампсии с различной степенью риска ее развития она проявилась у 24,3% беременных женщин. В то же время среди женщин, которым не проводили профилактику преэклампсии, она развилась у 60,6% женщин, то есть в 2,5 раза чаще. При этом в группе женщин, которым проводилась профилактика, ни в одном случае преэклампсия не носила выраженного характера. Среди женщин, которым профилактика не проводилась, выраженная форма преэклампсии отмечена у 18 (19,1%) женщин.

Наибольшая степень эффективности профилактики преэклампсии отмечена для беременных с высокой степенью риска развития этой патологии. Так, для женщин с низкой степенью риска при отсутствии профилактики частота преэклампсии увеличивалась в 2,5 раза, а с высокой в 2,8 раза.

Учитывая, что преэклампсия лежит в основе многих осложнений беременности и родов, в рассматриваемых группах женщин были проанализированы течение родов, методы родоразрешения, осложнения родов и состояние новорожденных.

В группе беременных, где проводилась профилактика преэклампсии, частота преждевременных родов составила 4,3% (6), в то время как во второй группе женщин без профилактики этот показатель был равен 9,6% (9), то есть в 2,2 раза больше. Оперативное родоразрешение в первой группе женщин было произведено в 5% (7), а во второй группе уже в 13,8%, то есть в 2,76 раза больше. Нарушение сократительной деятельности матки в процессе родов в виде слабости родовой сил было отмечено только в одном случае (0,71%) у женщин из первой группы и у 4 (4,25%) рожениц из второй. В одном из наблюдений у женщин из второй группы нарушение сократительной деятельности матки проявилось в виде дискоординации родовых сил.

Состояние новорожденных также значительно отличалось в рассматриваемых группах женщин. Так, новорожденных, у которых отмечалось при рождении состояние гипоксии, было 5 (2,9%) человек в первой группе женщин и 19 (20,2%) во второй группе, то есть в 7 раз чаще гипоксия новорожденных выявлена в группе женщин, у которых не проводилась профилактика преэклампсии. С такой же частотой определены признаки ЗВУР при рождении детей. Так, в первой

группе женщин ЗВУР новорожденных выявлена у 2 (1,4%) детей, а во второй группе у 20 (21,3%), то есть в 15,2 раза чаще. Во второй группе женщин также отмечена антенатальная смерть плода на фоне выраженной формы преэклампсии.

Таким образом, как частота, так и степень выраженности преэклампсии при проведении профилактики говорят о целесообразности профилактики преэклампсии по предложенной нами технологии с использованием антигемотоксических препаратов, обладающих наименьшим ятрогенным воздействием на плод. Подтверждением этого вывода является и относительно высокая частота преждевременных родов, осложнений родового процесса, оперативных родоразрешений и состояние новорожденных в группе женщин, которым профилактика преэклампсии не проводилась. ■

### Литература

1. Венцовский Б. М., Запорожан В. Н., Сенчук А. Я., Скачко Б. Г. Гестозы. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 312 с.
2. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна, В. И. Кулакова, В. И. Радзинского, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1200 с.
3. Кулаков В. И. и др. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: руководство для практикующих врачей. М.: Литтера, 2007. 944 с.
4. Ушакова Г. А., Рец Ю. В. Регуляторные и адаптационные процессы в системе мать—плацента—плод при гестозе различной степени тяжести // Акушерство и гинекология. 2008. № 4. С. 11–16.
5. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Медиабюро Статус презенс, 2011. 678 с.
6. Цахилова С. Г., Торчинов А. М., Сарахова Д. Х., Джонбоева Г. Н. Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2010. № 3. С. 87–91.
7. Крамарский В. А. Тактические подходы к решению некоторых акушерских проблем. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. 213 с.
8. Крамарский В. А. Перспективные направления в решении проблем преэклампсии. Лейпциг: PalmariumAcadtmicPublishing. 120 с.
9. Общая терапия. Каталог препаратов фирмы «Хеель» / Под ред. А. А. Марьяновского, С. А. Рабиновича, С. О. Серебрякова. М.: ЗАО «Арнебия», 2014. 400 с.



# ЭНГИСТОЛ

Натуральный  
комплексный  
препарат от гриппа  
и ОРВИ

Препарат **Энгистол**, выпускаемый в Германии, применяется для лечения простудных заболеваний и гриппозных состояний. Он устраняет наиболее типичные для простуды симптомы (лихорадка, общая слабость, головная боль, насморк) за счет активизации неспецифических защитных механизмов организма. Компоненты препарата **Энгистол** противодействуют вирусам<sup>1-2</sup>, вызывающим простудные заболевания и грипп, поддерживая иммунитет и укрепляя его в холодные месяцы. **Энгистол** обладает комплексным действием.

Препарат принимают по 1 таблетке 3 раза в день, а в остром начальном периоде болезни – по 1 таблетке каждые 15 минут. Препарат применяется и для профилактики ОРВИ и других инфекций.

1. Oberbaum M et al. Antiviral activity of Engystol: an in vitro analysis. J Alt Compl Med 2005; 11(5): 855-862
2. Heilmann A. A combination preparation as a prophylactic for flu and common colds. Biol Ther 1994; 7(2): 249-253



Регистрационное удостоверение П №013497/01

Реклама

ARNEBIA  
[www.arnebia.ru](http://www.arnebia.ru)

-Heel  
[www.heel.com](http://www.heel.com)

# Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции

**В. Н. Кузьмин<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор

**К. Н. Арсланян**, кандидат медицинских наук

**Э. И. Харченко**, кандидат медицинских наук

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

**Резюме.** Рассмотрена проблема внутриутробного инфицирования и внутриутробной инфекции (ВУИ) плода, факторы риска внутриутробных инфекций, патогенетические механизмы возникновения, развития и воздействия ВУИ, подходы к диагностике и лечению.

**Ключевые слова:** беременность, внутриутробная инфекция, антимикробные препараты.

**Abstract.** The issue of fetal intrauterine infecting and intrauterine infection (IUI) was considered, as well as the risk factors of intrauterine infections, pathogenic mechanisms of their occurrence, development and effect of IUI, and approaches to the diagnostics and treatment.

**Keywords:** pregnancy, intrauterine infection, antimicrobial preparations.

**П**роблема внутриутробной инфекции особо актуальна в современных условиях в связи с распространенностью и тяжестью воспалительных процессов. Проблема внутриутробного инфицирования и внутриутробной инфекции (ВУИ) плода является одной из ведущих в акушерской практике и в перинатологии в связи с высоким уровнем инфицирования беременных, рожениц и родильниц, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка. Наличие инфекции у матери является фактором риска ВУИ плода, но не всегда означает его заболевание [1, 5–7, 13].

Внутриутробная инфекция — группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются сходными эпидемиологическими параметрами и нередко имеют однотипные клинические проявления. Заболевания развиваются в результате внутриутробного (анте- и/или интранатального) инфицирования плода. При этом в подавляющем большинстве случаев источником инфекции для плода является мать. Истинная частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10%. В структуре перинатальной смертности ВУИ составляет более 30% [1, 5–7].

Кроме этого, ВУИ относятся к тяжелым заболеваниям и во многом определяют уровень младенческой смертности.

Согласно данным многих авторов, причиной внезапной смерти грудных детей является инфекционное заболевание,

протекающее без ясной симптоматики. В числе причин или фоновых состояний скоропостижной смерти могут быть ВУИ [2].

Под внутриутробным инфицированием понимают процесс внутриутробного проникновения микроорганизмов к плоду, при котором отсутствуют признаки инфекционной болезни плода. Как правило, инфекционный процесс затрагивает плаценту, в которой развивается плацентит, хориоамнионит и т. д. Диагноз внутриутробного инфицирования у новорожденного устанавливается на основании выделения возбудителя из клеток крови, ликвора и других источников, выявления IgM и низкоавидных IgG в пуповинной крови, а также при морфологическом исследовании плаценты [1, 5–7].

Внутриутробное инфицирование не означает неизбежного развития инфекционного заболевания. Для выявления ВУИ необходимо наличие данных лабораторного исследования в сочетании с клинической картиной инфекционного заболевания. Под ВУИ подразумевают не только процесс распространения инфекционных агентов в организме плода, но и вызванные ими морфофункциональные нарушения различных органов и систем, характерные для инфекционной болезни (сепсис, пневмония, менингит, гепатит и т. д.), возникшей анте- или интранатально и выявляемой пренатально или после рождения [10, 11].

Инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют особенности: инфицирование плода и новорожденного может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической, персистирующей инфекции во время беременности; большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклинической форме; активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беремен-

<sup>1</sup> Контактная информация: [vnkuzmin@rambler.ru](mailto:vnkuzmin@rambler.ru)

ной (стресс, острые респираторные вирусные инфекции, переохлаждение и др.) [1, 2].

Возможный спектр возбудителей внутриутробной инфекции весьма разнообразен и широк. Это бактерии (грамположительные и грамотрицательные; аэробные и анаэробные), грибы, простейшие, внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии), вирусы. Чаще всего наблюдается сочетание возбудителей — бактериально-вирусная смешанная инфекция [3, 4, 10, 11].

Зачастую ВУИ ассоциируются с наличием инфекций TORCH — то есть синдромом комплекса. Данный термин образован первыми буквами латинских названий наиболее часто верифицируемых врожденных инфекций: Т — токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), R — краснуха (*Rubella*), С — цитомегалия (*Cytomegalia*), Н — герпес (*Herpes*) и О — другие инфекции (*Other*). К последним относят сифилис, листериоз, вирусные гепатиты, хламидиоз, ВИЧ-инфекцию, микоплазмоз и др. [9, 11].

Принимая во внимание, что источником инфекции для плода всегда является его мать, особое значение приобретают следующие факторы риска внутриутробных инфекций:

- хронические очаги инфекции в организме матери (в том числе наличие воспалительных заболеваний органов малого таза, урогенитальные инфекции);
- первичное инфицирование во время беременности, активация инфекционного процесса;
- патологическое снижение общего и местного иммунитета;
- наличие экстрагенитальной патологии (анемия, тромбофилии, аутоиммунные заболевания);
- повышение проницаемости плацентарного барьера во II и III триместрах беременности при невынашивании беременности и плацентарной недостаточности;
- отягощенный акушерско-гинекологический диагноз;
- неблагоприятные социально-бытовые факторы [1, 9, 11].

Патогенетические механизмы возникновения, развития и воздействия ВУИ разнообразны и зависят от многих факторов:

- срока беременности, при котором происходит инфицирование (чем раньше, тем прогноз будет более неблагоприятным);
- вида возбудителя, его вирулентности, массивности обсеменения;
- первичности или вторичности инфекционного процесса у беременной;
- путей проникновения инфекции к плоду (восходящий, нисходящий, гематогенный);
- степени распространенности и интенсивности воспалительного процесса;
- состояния организма матери, его иммунологической толерантности.

Влияние инфекции на эмбрион и плод заключается в воздействии комплекса следующих факторов:

- патологическое воздействие микроорганизмов и их токсинов (инфекционное заболевание, гипоксия плода, задержка развития плода);
- нарушение процесса имплантации и плацентации (низкая плацентация, предлежание плаценты);
- снижение метаболических процессов и иммунологической защиты плода [1, 9, 11].

Таким образом, реализуется ли внутриутробное инфицирование в ВУИ или нет, зависит от ряда факторов, которые мы представили выше.

Учитывая неспецифичность клинических проявлений ВУИ во время беременности, диагностика данной патологии в большинстве случаев затруднена и возможна лишь в результате сочетания клинических и лабораторно-диагностических методов обследования.

Клинический метод исследования позволяет выявить различные осложнения гестационного периода, такие как невынашивание беременности и синдром задержки роста плода (СЗРП). Кроме этого, немаловажное значение имеет наличие проявлений инфекции у матери (отит, гайморит, пиелонефрит, цистит и т. д.).

Методы, позволяющие оценить состояние фетоплацентарной системы:

- эхография (плацентометрия, поведенческая активность плода, его тонус, количество околоплодных вод, степень зрелости плаценты);
  - доплерография (МПК, ФПК);
  - кардиотокография (КТГ).
- Микробиологические и серологические исследования:
- микроскопия влагалищных мазков (повышенное содержание лейкоцитов, кокковая флора, признаки дисбиоза, грибковая флора);
  - бактериальный посев (наличие анаэробных и аэробных бактерий, грибковой флоры);
  - ПЦР-диагностика (геномы ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, микоплазмы, уреаплазмы, хламидии);
  - иммуноферментный анализ (ИФА): обнаружение в сыворотке специфических антител к возбудителям (IgM, IgG, IgA) в диагностически значимых титрах.

Исследование хориона (биопсия хориона): бактериологический метод, ПЦР-диагностика.

Исследование околоплодных вод (амниоцентез): бактериологический метод, ПЦР-диагностика.

Исследование пуповинной крови плода (кордоцентез): бактериологический метод, ПЦР-диагностика и специфический иммунный ответ (IgM) плода.

Морфологическое исследование плаценты, данные аутопсии.

Клиническая оценка состояния новорожденного («незрелость» при доношенном сроке беременности, манифестация инфекционного заболевания, врожденные пороки развития) [1, 9, 11, 14, 15].

Предположительный диагноз внутриутробного инфицирования и ВУИ помогают поставить косвенные методы:

- наличие у матери клиники инфекционного заболевания;
- наличие специфического иммунного ответа;
- результаты УЗИ, доплерометрии, КТГ.

К прямым методам диагностики внутриутробного инфицирования и ВУИ относятся: выявление возбудителя в материале, полученном при биопсии хориона, амниоцентезе (ПЦР, бактериологический метод), кордоцентезе (ПЦР, бактериологический метод и определение уровня специфических IgM).

Характер течения беременности при внутриутробной инфекции зависит от срока воздействия возбудителя.

На ранних этапах зародыша (1–3 недели беременности) из-за отсутствия механизмов взаимодействия инфекционного агента и плодного яйца реализации воспалительной реакции чаще всего не происходит. Контакт с инфекцией может закончиться альтернативным процессом и гибелью плодного яйца. Повреждение эмбриона инфекцией на 4–12 неделях беременности связано с вирусной инфекцией, проникновением микроорганизмов через хорион. Плод

еще не имеет защитных механизмов. Нарушение закладки органов и систем вызывает тератогенный и эмбриотоксический эффект [13, 15].

В I триместре беременности специфических клинических признаков наличия ВУИ нет, косвенно о ней свидетельствуют некоторые эхографические признаки:

- повышенный локальный тонус матки;
- отслойка хориона;
- изменение формы плодного яйца (деформация);
- прогрессирование истмико-цервикальной недостаточности (функционального характера);
- гипоплазия хориона;
- увеличение или персистенция желточного мешка;
- несоответствие размеров эмбриона размерам полости плодного яйца (увеличение, уменьшение);
- отсутствие редукции хорионической полости.

Инфекционные фетопатии возникают с 16-й недели, когда происходит генерализация инфекции у плода. Могут возникать такие пороки развития, как фиброэластоз эндокарда, поликистоз легких, микро- и гидроцефалия (ранние фетопатии) [12–15].

В III триместре плод реагирует на внедрение возбудителя локальной реакцией. Могут возникнуть энцефалит, гепатит, пневмония, интерстициальный нефрит. Влияние вирусов чаще всего проявляется признаками незрелости, дисэмбриогенетическими стигмами, затяжным адаптационным периодом, значительной потерей массы тела в раннем постнатальном периоде. Данные эхографии во II и III триместрах беременности, указывающие на развитие инфекции у плода:

- СЗРП;
- гипоксия плода;
- фетоплацентарная недостаточность;
- многоводие или маловодие;
- неиммунная водянка плода;
- увеличение или уменьшение толщины плаценты, наличие патологических включений;
- контрастирование базальной мембраны;
- наличие взвеси в околоплодных водах;
- кальцификаты в печени и селезенке и головном мозге плода;
- поликистоз легких, почек плода;
- экзогенные фиброзные включения на папиллярных мышцах и створках клапанов сердца плода;
- расширение петель кишечника плода (гипоксия, энтерит) [12–15].

После верификации диагноза ВУИ лечебные мероприятия проводят с помощью этиотропной, антимикробной терапии: препараты пенициллинового ряда и макролиды. Целесообразность назначения антимикробных препаратов не вызывает сомнения, если ВУИ обусловлено наличием патогенных возбудителей (бледная спирохета, токсоплазма, хламидии, гонококк и т.д.) [8, 14].

В настоящее время одним из наиболее дискуссионных вопросов в акушерстве является выяснение истинной этиологической роли генитальных микоплазм (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalis*, *Ureaplasma urealyticum*) в развитии патологии матери и плода. Инфицирование плода генитальными микоплазмами происходит преимущественно интранатально: в 18–55% — у доношенных новорожденных и в 29–55% — у недоношенных [3, 16, 20].

Актуальность проблемы урогенитального микоплазмоза обусловлена не только значительным распространением

этой инфекции в популяции, но и неоднозначностью ее оценки как эпидемиологами, так и клиницистами [16].

По данным различных исследователей, микоплазмы являются возможной причиной развития конъюнктивитов, врожденных пневмоний, респираторного дистресс-синдрома, хронических заболеваний легких, менингита и неонатального сепсиса. Вопрос о терапии микоплазменной инфекции до настоящего времени остается открытым. В схемах терапии предусматривается 7–10-дневные курсы макролидов [1, 3, 21, 22].

Во время беременности противовирусная терапия при генитальном герпесе, цитомегаловирусной инфекции, вирусе ветряной оспы проводится с помощью этиотропных препаратов (ацикловир) начиная со II триместра гестационного периода. Целью лечения является профилактика рецидивирования и антенатального инфицирования [14, 17, 19].

Трихомонадная инфекция относится к группе негонококковых воспалительных заболеваний мочеполовых органов. Лечение трихомониаза во время беременности осуществляется с помощью метронидазол-содержащих препаратов начиная со II триместра гестационного периода [8].

Появление новых методов диагностики, разработка и внедрение новых лекарственных средств не изменяют ситуацию с внутриутробными инфекциями, оставляя это по-прежнему актуальной проблемой в акушерстве. Все это обуславливает неуклонный рост инфекции в человеческой популяции, высокий процент рецидивов инфекции даже у пациентов, получавших курс антибиотикотерапии в соответствии с действующими инструкциями и схемами лечения. Проблема осложняется тем, что в настоящее время отсутствует единая концепция механизма рецидивирования, недостаточно изучена роль микст-инфекции в возникновении, течении и персистенции инфекции, не учитываются особенности гормонального и иммунного статуса больного, не сформированы диагностические критерии контроля излеченности патологического процесса. Это все вместе взятое является стимулом для продолжения исследований, направленных на решение данных проблем. Несмотря на то что роль вирусных и бактериальных инфекций в этиологии и патогенезе многих патологических процессов не вызывает сомнений, вопрос о значении инфекций в качестве моновозбудителя на сегодняшний день окончательно не решен. Актуальным по-прежнему остается вопрос разработки алгоритма лабораторной диагностики заболеваний.

Только совершенствование диагностических подходов, разработка оптимальных алгоритмов и методов обследования и предупреждение распространения резистентных штаммов путем адекватного отношения к каждому пациенту индивидуально (обязательное проведение посевов на определение чувствительности к антибиотикам до назначения терапии) может изменить данную ситуацию. ■

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

#### Литература

1. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / Под ред. И. С. Сидоровой, Т. В. Овсянниковой, И. О. Макарова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 720 с.

# КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

## 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  
[www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru)

## АПРЕЛЬ РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 апреля

Центр Международной Торговли  
Москва, Краснопресненская наб., 12  
Тел.: (499) 584-45-16  
E-mail: [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru)  
[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)

## XIII ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ В ПЕДИАТРИИ»

21–22 апреля

Москва, гостиница «Салют», Ленинский  
пр-т, д. 158  
Тел.: (495) 617-36-44/43  
E-mail: [info.germandoc@gmail.com](mailto:info.germandoc@gmail.com)  
[www.expodata.ru](http://www.expodata.ru)

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

реклама

- Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / Под ред. К. В. Орехова. М.: Медпрактика-М, 2002, 252 с.
- Кузьмин В. Н., Адамян Л. В., Пустовалов Д. А. Инфекции, передаваемые половым путем, и охрана репродуктивного здоровья женщин. М.: Издательство, 2010. 123 с.
- Кузьмин В. Н., Гусейнзаде М. И. Современные представления о роли микоплазменной инфекции в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium medicum. № 6. Т. 13. 2011. С. 40–45.
- Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд: Пер. с англ. М.: Медицина, 2000. 288 с.
- Заплатников А. Л., Корнева М. Ю., Коровина Н. А. и др. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией // Рус. мед. журн. 2005. № 13 (1). С. 45–47.
- Корнева М. Ю., Коровина Н. А., Заплатников А. Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2005. № 2. С. 48–52.
- Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / Под ред. акад. РАМН В. Н. Серова, акад. РАМН Г. Т. Сухих. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 320 с.
- Нисевич Л. Л., Талалаев А. Г., Каск Л. Н., Миронюк О. В. и др. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 1. № 4. С. 9–13.
- Петерсен Э. Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Пер. с англ. под общей ред. В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 352 с.
- Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под ред. Н. Н. Володина. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 100 с.
- Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во StatusPraesens, 2011. 688 с.
- Ранние сроки беременности / Под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. М.: Status praesens, 2009. 480 с.
- Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. 536 с.
- Цинзерлинг В. А., Мельникова В. Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений. Практическое руководство. СПб: Элби СПб, 2002. 352 с.
- Bebear C. M., De Barbeyrac B., Pereyre S., Renaudin H. Activity of moxifloxacin against the urogenital mycoplasma *Ureaplasma urealyticum* spp., *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* // Clin Microbiol Infect. 2008; 14 (8): 801–805.
- Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome // J Med Virol. 2003, Aug; 70 (4): 628–632.
- Remington J. S., Thulliez P., Montoya J. G. Recent Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis // Journal of Clinical Microbiology. 2004; 42; 3: 941–945.
- Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection // Curr Opin Infect Dis. 2004, Jun; 17 (3): 243–246.
- Ekiel A., Jozwiak J., Martirosian G. *Mycoplasma genitalium*: a significant urogenital pathogen? // 2009; 15 (4): RA102–106.
- Jernberg E., Mogbaddam A., Moi H. Azithromycin and maxifloxacin for microbiological cure of *Mycoplasma genitalium* infection: an open study // Int J STD AIDS. 2008; 19: 676–679.
- Witt A., Berger A., Gruber C. J. et al. Increased intrauterine frequency of *Ureaplasma urealyticum* in women with prevent labor and preterm premature rupture of the membranes and subsequent cesarean delivery // Am J Obstet Gynecol. 2005; 193 (5): 1663–1669.

# Полиморфизм генов гемостаза и метаболизма фолатов в формировании предлежания плаценты

Н. И. Фадеева\*, доктор медицинских наук, профессор

Г. В. Сердюк\*, доктор медицинских наук

М. Г. Николаева\*,<sup>1</sup> кандидат медицинских наук

И. А. Мяделец\*\*, кандидат медицинских наук

А. П. Момот\*, доктор медицинских наук, профессор

\* ГБОУ ВПО АГМУ МЗ РФ, Барнаул

\*\* КГБУЗ Диагностический центр Алтайского края, Барнаул

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов 320 женщин: основная группа — 70 пациенток с предлежанием плаценты к сроку родов; группа сравнения — 150 беременных с миграцией исходно предлежащего хориона; группа контроля — 100 беременных с исходно физиологической плацентацией. Определены частоты встречаемости патологических аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов у беременных.

**Ключевые слова:** беременность, предлежание хориона, предлежание плаценты, ретрохориальная гематома, аномальные аллели генов гемостаза.

**Abstract.** The retrospective analysis of pregnancy and birth course in 320 women was conducted. The main group included 70 women with placenta praevia in term pregnancy; comparison group — 150 women with placenta praevia resolution; control group — 100 women with initially normal placental location. Frequency of abnormal genes encoding folate metabolism and hemostasis in the pregnant was assessed.

**Keywords:** placenta previa, subchorionic hematoma, abnormal hemostasis gene alleles.

**П**олное предлежание плаценты является самой опасной плацентарной аномалией, поскольку при отсутствии специализированной медицинской помощи неизбежно заканчивается смертью плода и матери. Возможности ультразвуковой диагностики (УЗИ) значительно изменили наши представления о формировании этой патологии. Мониторинг УЗИ продемонстрировал, что предлежание хориона при сроке 12–13 недель выявляется не менее чем в 20% случаев, тогда как к сроку родоразрешения полное предлежание плаценты сохраняется не более чем в 0,5–1,0% случаев [1–5]. На сегодняш-

ний день доказанными факторами риска патологического предлежания хориона являются: отягощенный гинекологический и акушерский анамнез [6–9]; носительство полиморфных аллелей генов, регулирующих инвазию трофобласта и функциональную активность эндотелия [10–13]; состояние иммунной системы и экстрагениальные заболевания беременной [14, 15]. В ряде работ отечественных и зарубежных исследователей проанализированы факторы, препятствующие миграции хориона/плаценты к сроку родов. В их число вошли неоднократное выскабливание полости матки, рубцы на матке после кесарева сечения, предгравидарная толщина эндометрия и толщина хориона в первом триместре, инфекционно-воспалительные заболевания половых органов и ряд дру-

гих [16–19]. В современной литературе мы не нашли исследований, направленных на выявление ассоциативной связи между наличием аномальных аллелей генов системы гемостаза и метаболизма фолатов с нарушением «миграции» исходно предлежащего хориона, на что и было направлено наше исследование.

Целью настоящего исследования было определение частоты встречаемости патологических аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов (*FV G506A*; *FII G20210A*; *MTHFR G677T*; *PAI-1 4G(-675)5G*) у беременных, в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты.

Для достижения поставленной цели мы наблюдали 220 беременных с полным предлежанием хориона, выявленным при первом УЗИ —

<sup>1</sup> Контактная информация:  
nikolmg@yandex.ru

скрининге в 12–13 недель. В зависимости от локализации плаценты к сроку родоразрешения они были разделены на две группы: основная группа представлена 70 пациентками с полным предлежанием плаценты, сохранившимся до срока родоразрешения. Группу сравнения составили 150 беременных с миграцией предлежащего хориона/плаценты к сроку родоразрешения. Группа контроля сформирована лотерейным методом из 100 беременных с исходно физиологической плацентацией.

Диспансеризация и родоразрешение беременных проводились согласно федеральным нормативным документам (Приказ МЗ РФ № 572 н от 1 ноября 2012 года «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»). Эхографическое исследование плода и доплерометрия проводились в соответствии с Приказом № 457 МЗ РФ от 28.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей». Кроме обязательных для беременных клинических и параклинических обследований, предусмотренных директивными документами, всем пациенткам в группах сравнения проводилось молекулярно-генетическое тестирование по четырем генам, кодирующим компоненты системы гемостаза и фолатного цикла: фактор V Лейдена (*FV A506G*), протромбин (*FII G20210A*), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (*PAI-1 4G(-675)5G*), метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR C677T*). Материалом для исследования явилась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Определение проводилось методом ПЦР с выявлением точечных мутаций с аллель-специфичными праймерами с использованием реактивов фирмы НПО «Литех» (г. Москва). Все беременные были родоразрешены в условиях клинической базы кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО АГМУ МЗ РФ. Исследование одобрено на заседании локального биоэтического комитета при АГМУ МЗ РФ, протокол № 27 от 10.06.2008 года.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета приклад-



Рис. 1. Предгравидарный гинекологический статус беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты



Рис. 2. Акушерский анамнез беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

ной статистики Microsoft Excel 2010, Statistica 6.1, Medcalc 9.1.0.1. Выбор методов статистической обработки зависел от типа случайных величин и поставленной задачи исследования. Были использованы параметрический метод (t-критерий Стьюдента), непараметрические методы (U-критерий Манна–Уитни, критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, точный критерий Фишера, z-критерий для долей, коэффициент ранговой корреляции Спирмена), вероятностные методы (отношение шансов и относительный риск). Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы считали соответствующим  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток с центральным предлежанием плаценты (основная группа) был значимо ( $p < 0,0001$ ) старше, чем у женщин в группах сравнения и контроля:  $31,9 \pm 1,7$ ;  $27,8 \pm 0,8$  и  $26,7 \pm 1,2$  года соответственно. Анализ менструальной функции показал, что для пациенток основной группы и группы сравнения характерно более позднее менархе, чем у женщин контрольной группы. Средний возраст менархе в группах сравнения  $13,4 \pm 0,33$ ,  $13,07 \pm 0,22$ ,  $12,37 \pm 0,18$  года достоверно не отличался.

Изучение гинекологического статуса в группах исследования показало, что

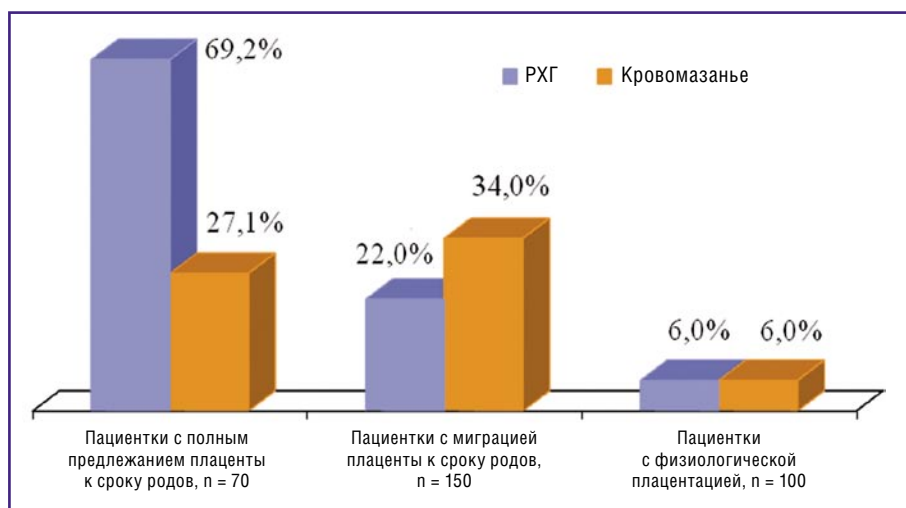


Рис. 3. Частота кровомазанья и формирования ретрохориальной гематомы (РХГ) у беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

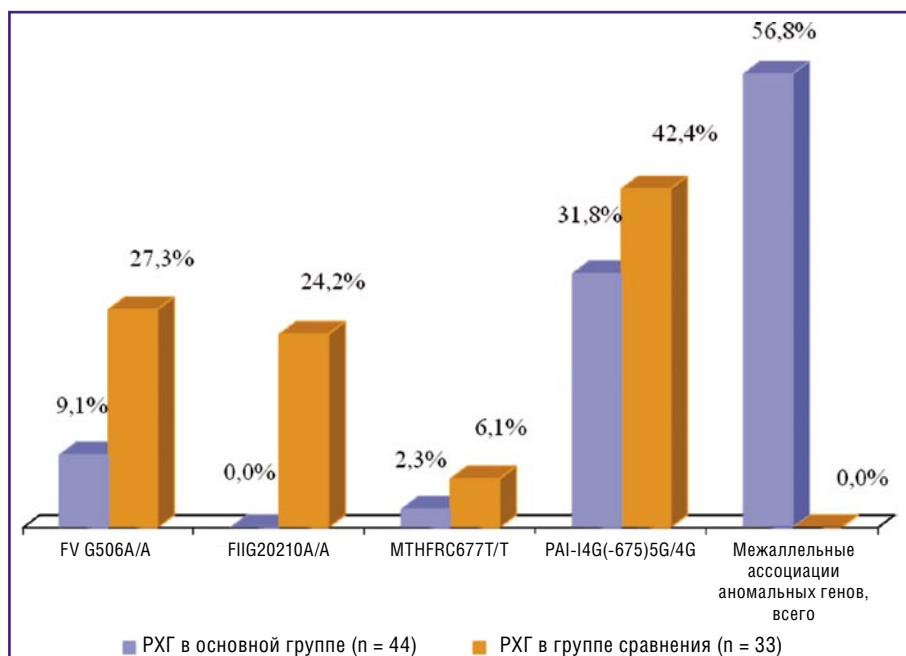


Рис. 4. Частота встречаемости неполноценных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов у беременных с ретрохориальной гематомой (РХГ) в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

у пациенток с предлежанием хориона и дальнейшей его миграцией, как и у пациенток с полным предлежанием плаценты к сроку родов, в анамнезе достоверно чаще отмечались внутриматочные вмешательства, хронический эндометрит, миома матки (рис. 1).

Акушерский анамнез (рис. 2) беременных также имел достоверные различия в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты: нарушение репродуктивной функции (НРФ) в основной группе зарегистрировано в 6 раз чаще, чем в группе сравнения (42,9% и 6,7% соответственно,  $p < 0,001$ ); репродуктивные потери в I триместре беременности в группе с предлежанием плаценты к сроку родов выявлены в 3 раза чаще, чем в группе с «миграцией» плаценты (65,7% и 22,7% соответственно,  $p < 0,001$ ), перинатальные потери в анамнезе зафиксированы только в основной группе беременных.

Интересные результаты получены при анализе семейного тромботического анамнеза до 50 лет родственников первой линии (табл. 1). Частота эпизодов тромбоза у родственников пациенток с физиологической плацентацией и с «миграцией» хориона/плаценты к сроку родов не имела достоверных отличий ( $p > 0,05$ ). У беременных основной группы между отягощенным семейным тромботическим анамнезом и полным предлежанием плаценты к сроку родов выявлена сильная сила связи (нормированное значение коэффициента Пирсона — 0,62;  $p < 0,01$ ).

Анализ встречаемости полиморфизмов генов системы гемостаза и метаболизма фолатов показал, что сочетание неполноценных аллелей увеличивает шанс исходного предлежания хориона в 2,7 (OR 2,7; 95% CI 2,8–3,2;  $p < 0,01$ ) раза. В группе беременных с отсутствием «миграции» плаценты

Таблица 1

Особенности семейного тромботического анамнеза беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

| Клинический эпизод тромбоза у родственников первой линии (все эпизоды после 45 лет) | Пациентки с полным предлежанием плаценты к родоразрешению, n = 70 |       | Пациентки с миграцией плаценты к сроку родоразрешения, n = 150 |       | Пациентки с физиологической плацентацией, n = 100 |      | P <sub>1-2</sub> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------|------|------------------|
|                                                                                     | 1                                                                 |       | 2                                                              |       | 3                                                 |      |                  |
|                                                                                     | Абс.                                                              | %     | Абс.                                                           | %     | Абс.                                              | %    |                  |
| Тромбоз глубоких вен нижних конечностей                                             | 12                                                                | 17,1% | 4                                                              | 2,7%  | 0                                                 | 0,0% | < 0,01           |
| Острое нарушение мозгового кровообращения                                           | 14                                                                | 20,0% | 5                                                              | 3,3%  | 1                                                 | 1,0% | < 0,01           |
| Тромбозмболия легочной артерии                                                      | 5                                                                 | 7,1%  | 0                                                              | 0,0%  | 0                                                 | 0,0% | < 0,01           |
| Инфаркт миокарда                                                                    | 10                                                                | 14,3% | 9                                                              | 6,0%  | 2                                                 | 2,0% | < 0,05           |
| Всего                                                                               | 41                                                                | 58,6% | 18                                                             | 12,0% | 3                                                 | 3,0% | < 0,01           |

Таблица 1

Частота встречаемости неполноценных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов и их ассоциации у беременных в зависимости от исходной и окончательной локализации плаценты

| Локус гена/аллель                                    | Основная группа, n = 70 (1) |      | Группа сравнения, n = 150 (2) |     | Группа контроля, n = 100 (3) |     | Группы сравнения | P      | RR   | 95% CL   |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|------|-------------------------------|-----|------------------------------|-----|------------------|--------|------|----------|
|                                                      | Абс.                        | %    | Абс.                          | %   | Абс.                         | %   |                  |        |      |          |
| Одиночные неполноценные аллели                       |                             |      |                               |     |                              |     |                  |        |      |          |
| FV G506A → A                                         | 4                           | 5,7  | 9                             | 6,0 | 5                            | 5,0 | 1–2              | > 0,05 |      |          |
|                                                      |                             |      |                               |     |                              |     | 2–3              | > 0,05 |      |          |
| FII G20210A → A                                      | 0                           | 0,0  | 8                             | 5,3 | 2                            | 2,0 | 1–2              | > 0,05 |      |          |
|                                                      |                             |      |                               |     |                              |     | 2–3              | > 0,05 |      |          |
| MTHFR C677T → T                                      | 7                           | 10,0 | 13                            | 8,7 | 3                            | 3,0 | 1–2              | > 0,05 |      |          |
|                                                      |                             |      |                               |     |                              |     | 2–3              | > 0,05 |      |          |
| PAI-1 4G(-675)5G → 4G                                | 14                          | 20,0 | 14                            | 9,3 | 5                            | 5,0 | 1–2              | < 0,05 | 2,4  | 1,1–5,4  |
|                                                      |                             |      |                               |     |                              |     | 2–3              | > 0,05 |      |          |
| Ассоциации неполноценных аллелей                     |                             |      |                               |     |                              |     |                  |        |      |          |
| PAI-1 4G (-675)5G → 4G + FV G1691A → A               | 15                          | 21,4 | 8                             | 5,3 | 0                            | 0   | 1–2              | < 0,01 | 4,8  | 1,9–12,1 |
| PAI-1 4G (-675)5G → 4G +MTHFR C677T → T              | 14                          | 20,0 | 3                             | 2,0 | 0                            | 0   | 1–2              | < 0,01 | 12,3 | 3,4–44,3 |
| MTHFR C677T → T + FV G1691A → A                      | 7                           | 10,0 | 0                             | 0   | 0                            | 0   | 1–2              | > 0,05 |      |          |
| FIIG20210A →A + PAI-1 4G(-675)5G → 4G+MTHFRC677T → T | 2                           | 2,9  | 0                             | 0   | 0                            | 0   | 1–2              | > 0,05 |      |          |
| Всего ассоциаций                                     | 38                          | 54,3 | 11                            | 7,3 | 0                            | 0   | 1–2              | < 0,01 | 2,9  | 2,1–4,1  |
|                                                      |                             |      |                               |     |                              |     | 2–3              | < 0,01 | 2,7  | 2,8–3,2  |

к сроку родов достоверно чаще определялся патологический аллель → *4G* гена *PAI-I 4G(-675)5G* (OR 2,4; 95% CI 1,1–5,4;  $p < 0,05$ ) и ассоциации аномальных аллелей генов (OR 2,9; 95% CI 2,1–4,1;  $p < 0,01$ ), увеличивая шанс сохранения предлежания плаценты в 2,4 и в 2,9 раза соответственно (табл. 2).

При более детальном рассмотрении межаллельных взаимодействий установлено, что в группе беременных, с предлежанием плаценты к сроку родов, у 31 (81,6%) женщины из 38 выявлена ассоциация с аллелью → *4G* ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и у 22 (57,9%) из 38 сочетание с патологической аллелью → *A FV G506A*. В группе пациенток с физиологической плацентацией ассоциации неполноценных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов отсутствовали.

Анализ течения беременности групп сравнения показал, что наиболее ранним клиническим симптомом, позволяющим заподозрить нарушение «миграции» хориона в I триместре, являлось формирование ретрохориальной гематомы (РХГ), при отсутствии кровянистых выделений из половых путей. РХГ диагностировали при проведении ультразвукового исследования в сроках гестации 8–13 недель. Частота обнаружения РХГ в основной груп-



пе была достоверно выше, чем в группе с «миграцией» хориона: 44 (62,9%) наблюдения против 33 (22%),  $p < 0,01$ . Все случаи РХГ в группе сравнения сопровождались кровянистыми выделениями из половых путей, в то время как в группе с отсутствием «миграции» хориона/плаценты к сроку родов кровянистые выделения зафиксированы только в 19 (27,1%) случаях  $p < 0,01$  (рис. 3).

Анализ встречаемости патологических аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов показал, что в груп-

пах сравнения кровянистые выделения из половых путей при наличии РХГ сопряжены с носительством одиночных аномальных аллелей генов (рис. 4). Отсутствие кровянистых выделений из половых путей при выявлении ретрохориальной гематомы в группе беременных с полным предлежанием плаценты к сроку родов ассоциировано с носительством нескольких аномальных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов в различных сочетаниях: *PAI-1 4G(-675)5G* → *4G* + *FV G506A* → *A* (15/34,1%); *MTHFR C677/T*

→ *T + FV G506A* → *A* (7/15,9%); *FII G20210A* → *A + PAI-1 4G(-675)5G* → *4G + MTHFR (C677/T)* → *T* (2/4,5%) и *PAI-1 4G(-675)5G* → *4G + MTHFR (C677/T)* → *T* (1 случай — 2,3%).

Наиболее клинически значимым критерием неблагоприятного течения беременности во II и III триместрах у пациенток групп сравнения и контроля явилось формирование плацентарной недостаточности с реализацией в синдром внутриутробной задержки развития плода (ВЗРП) (рис. 5).

Предлежание плаценты (placenta previa) к сроку родов — абсолютное показание для абдоминального родоразрешения, средний срок которого в нашем исследовании у беременных основной группы составил  $33,4 \pm 0,41$  недели. В плановом порядке родоразрешены 5 (7,1%) женщин при сроке гестации  $37 \pm 0,11$  недели; экстренно, по поводу начавшегося кровотечения, — 65 (92,9%) пациенток, из них 32 (45,7%) — при сроке 30–33 недели и 33 (47,1%) при сроке беременности 34–36 недель включительно. Удаление матки по поводу послеродового кровотечения, не поддающегося консервативной терапии, произведено у 26 (37,1%) пациенток, у 9 из них при гистологическом исследовании удаленной матки выявлено истинное вращение плаценты. Перинатальные потери имели место у 7 (10%) пациенток с предлежанием плаценты.

Далее был проведен анализ встречаемости патологических аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов в зависимости от сроков родоразрешения, акушерских и перинатальных потерь. У пациенток, родоразрешенных до 33 недель, достоверно чаще определены ассоциации аномальных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов по сравнению с беременными, прооперированными после 34 недель беременности (29 (90,6%) и 9 (23,7%) соответственно,  $p < 0,05$ ). В структуре межаллельных ассоциаций доминируют патологические аллели → *A FV G506A* и → *4G PAI-1 4G(-675)5G*. При этом все матери (100%) погибших плодов и новорожденных имели ассоциации с аномальным аллелем → *A FV G506A*.

## Заключение

1. Проведенное исследование показало, что носительство ассоциаций аномальных аллелей генов гемостаза и метаболизма фолатов (RR 2,7; 95% CI 2,8–3,2;  $p < 0,01$ ) может быть отне-

сено к факторам риска формирования предлежания хориона.

2. В качестве клинического признака, прогнозирующего нарушение «миграции» хориона/плаценты, рассматривается отсутствие кровянистых выделений из половых путей на фоне ретрохориальной гематомы.
3. Показано, что наличие патологического аллеля → *4G* гена *PAI-1 4G(-675)5G* (RR 2,4; 95% CI 1,1–5,4;  $p < 0,05$ ) и ассоциация аномальных аллелей генов гемостаза (RR 2,9; 95% CI 2,1–4,1;  $p < 0,01$ ) препятствуют «миграции» хориона/плаценты за пределы внутреннего зева на фоне скомпрометированного эндометрия. ■

## Литература

1. Кирющенко П. А., Белоусов Д. М., Александрова О. А. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона в I триместре // Акушерство и гинекология. 2010. № 1. С. 19–23.
2. Gurol-Urganci I., Cromwell D. A., Edozien L. C., Smith G. C., Onwere C., Mahmood T. A., Templeton A., van der Meulen J. H. Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section: a population-based study and meta-analysis // BMC Pregnancy Childbirth. 2011. Nov 21; 11: 95. DOI: 10.1186/1471-2393-11-95.
3. Räisänen S., Kancherla V., Kramer M. R., Gissler M., Heinonen S. Placenta previa and the risk of delivering a small-for-gestational-age newborn // Obstet Gynecol. 2014. Aug; 124 (2 Pt 1): 285–291. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000368.
4. Algebally A. M., Yousef R. R., Badr S. S., Al Obeidly A., Szmigielski W., Al Ibrahim A. A. The value of ultrasound and magnetic resonance imaging in diagnostics and prediction of morbidity in cases of placenta previa with abnormal placentation // Pol J Radiol. 2014. Nov 12; 79: 409–416. DOI: 10.12659/PJR.891252.
5. Kollmann M., Gaulhofer J., Lang U., Klaritsch P. Placenta praevia: incidence, risk factors and outcome // J Matern Fetal Neonatal Med. 2015. Jun 8: 1–4.
6. Rosenberg T., Pariente G., Sergienko R., Wiznitzer A., Sheiner E. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa // Arch Gynecol Obstet. 2011. Jul; 284 (1): 47–51. DOI: 10.1007/s00404-010-1598-7.
7. Bashir A., Jadoon H. N., Abbasi A. U. Frequency of placenta previa in women with history of previous caesarean and normal vaginal deliveries // Jul-Dec. 2012. 24 (3–4): 151–3.
8. Nur Azurah A. G., Wan Zainol Z., Lim P. S., Shafiee M. N., Kampan N., Mohsin W. S., Mokhtar N. M., Muhammad Yassin M. A. Factors associated with placenta praevia in primigravidas

and its pregnancy outcome // Scientific World Journal. 2014. 2014: 270120. DOI: 10.1155/2014/270120.

9. Момот А. П., Строзенко Л. А., Цыпкина Л. П., Ройтман Е. В., Клименко О. В., Сердюк Г. В., Колесникова О. И., Лобанов Ю. Ф., Тараненко И. А., Миллер В. Э., Филипенко М. Л., Воронина Е. Н. Первичная тромбопрофилактика у детей Алтайского края на основе выявления и модификации постоянных и временных факторов тромбогенного риска. Методические рекомендации для врачей педиатров, клинических ординаторов и интернов / Под научн. ред. д-ра мед. наук, профессора А. П. Момота. Барнаул: Изд-во АГМУ, 2013. 83 с.
10. Путилова Н. В. Новые подходы к прогнозированию и профилактике осложнений гестации у пациенток с тромбофилией // Вестник РУДН. 2011. № 5. С. 193–199.
11. Бадлаева О. А. Особенности ведения беременности у пациенток с предлежанием плаценты и тромбофилией // Врач. 2011. № 8. С. 78–80
12. Лысяк Д. С., Волкова Н. Н. Патологические механизмы формирования плацентарной недостаточности // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 4. С. 160–162.
13. Момот А. П., Сердюк Г. В., Григорьева Е. Е., Николаева М. Г. Генетически обусловленные тромбофилии и невынашивание беременности // Тромбоз, гемостаз и реология. 2012. № 1 (49). С. 60–64.
14. Щербина Н. А. и др. Оптимизация ведения беременных с предлежанием плаценты // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15. № 2. Ч. 1 (58). С. 340–342.
15. Азарова Л. В., Колчина В. В. Взаимосвязь аномалий расположения плаценты с факторами инфекционного генеза // Фундаментальные исследования. 2014. № 7–4. С. 340–342.
16. Gurol-Urganci I., Cromwell D. A., Edozien L. C., Smith G. C., Onwere C., Mahmood T. A., Templeton A., van der Meulen J. H. Risk of placenta previa in second birth after first birth cesarean section: a population-based study and meta-analysis // BMC Pregnancy Childbirth. 2011. Nov 21; 11: 95. DOI: 10.1186/1471-2393-11-95.
17. Suknikhom W., Tannirandorn Y. Previous uterine operation and placenta previa // J Med Assoc Thai. 2011. Mar; 94 (3): 272–277.
18. Bashir A., Jadoon H. N., Abbasi A. U. Frequency of placenta previa in women with history of previous caesarean and normal vaginal deliveries // J Ayub Med Coll Abbottabad. 2012. Jul-Dec; 24 (3–4): 151–153.
19. Rombauts L., Motteram C., Berkowitz E., Fernando S. Risk of placenta praevia is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 4537 singleton assisted reproduction technology births. Hum Reprod. 2014. Dec, 29 (12): 2787–2793. DOI: 10.1093/humrep/deu240.

# 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/](http://www.lvrach.ru/subscribe/)

## PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала [www.lvrach.ru/subscribe/](http://www.lvrach.ru/subscribe/)

## ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Извещение           | <p>ООО «Издательство «Открытые системы»<br/>ИНН 9715004017<br/>(получатель платежа)<br/>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»<br/>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br/>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br/>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 03<br/>(наименование платежа)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Кассир              | <p>_____<br/>_____<br/>(ФИО, адрес, контакты подписчика)</p> <p>Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.<br/>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.</p> <p>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен<br/>Подпись плательщика _____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Квитанция<br>Кассир | <p>ООО «Издательство «Открытые системы»<br/>ИНН 9715004017<br/>(получатель платежа)<br/>р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»<br/>к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва<br/>(наименование банка, другие банковские реквизиты)<br/>Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 03<br/>(наименование платежа)</p> <p>_____<br/>_____<br/>(ФИО, адрес, контакты подписчика)</p> <p>Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.<br/>Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.</p> <p>С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен<br/>Подпись плательщика _____</p> |

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 2016 г.

16+

Реклама

Таблица

Сравнение сахароснижающих препаратов\*

| Наименование                                                                        | Преимущества                                                                                                                                                                                                                                                                              | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                   | Противопоказания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Производные сульфаниламочевины<br>• глибенкламид<br>• гликлазид<br>• глимепирид     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Выраженный сахароснижающий эффект</li> <li>Стимуляция раннего пика секреции инсулина (3-го поколения)</li> <li>На фоне терапии не обязательно переводить пациентов на инсулин в случае возникновения острого коронарного синдрома (ОКС)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Прибавка веса</li> <li>Гипогликемия (повышение риска у больных пожилого возраста, пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН))</li> </ul>                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>Коматозные и прекоматозные состояния</li> <li>Тяжелое инфекционное заболевание</li> <li>Операционные вмешательства</li> <li>Печеночная недостаточность</li> <li>Почечная недостаточность</li> <li>Аллергические и токсические реакции</li> </ul>                                                   |
| Меглитиниды<br>• натеглинид<br>• репаглинид                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Быстрое наступление инсулинотропного эффекта</li> <li>Не повышается концентрация инсулина между приемами пищи</li> </ul>                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Диарея</li> <li>Гипогликемия</li> <li>Инфекции верхних дыхательных путей</li> <li>Артропатия</li> <li>Боль в позвоночнике</li> <li>Увеличение уровня мочевой кислоты</li> </ul>                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>СД 1-го типа</li> <li>Терминальная стадия ХПН</li> <li>Печеночная недостаточность</li> <li>Хронический алкоголизм</li> <li>Прием производных сульфаниламочевины</li> </ul>                                                                                                                         |
| Бигуаниды<br>• метформин                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Не увеличивают массу тела</li> <li>Минимальный риск гипогликемий</li> <li>Улучшают клинические исходы у пациентов с СД 2-го типа и ожирением</li> </ul>                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гастроинтестинальные расстройства (метеоризм, тошнота, металлический привкус во рту)</li> <li>Молочнокислый ацидоз</li> <li>Индивидуальная непереносимость</li> </ul>                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>Терминальная стадия ХПН</li> <li>Печеночная недостаточность</li> <li>Применение контрастных веществ</li> <li>Большие хирургические операции</li> <li>Дыхательная недостаточность</li> <li>Инфаркт миокарда</li> <li>Тяжелые анемии</li> <li>Хронический алкоголизм</li> <li>Лактоацидоз</li> </ul> |
| Тиазолиндионы<br>• росигитазон<br>• пиоглитазон                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Наиболее эффективное снижение инсулинорезистентности</li> <li>Снижение количества свободных жирных кислот в крови</li> <li>Снижение уровня ТГ, повышение концентрации ЛПВП</li> </ul>                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Медленное начало действия</li> <li>Задержка жидкости</li> <li>Сердечная недостаточность</li> <li>Прибавка веса</li> <li>Склонность к переломам</li> </ul>                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>Заболевания печени</li> <li>Отеки любого генеза</li> <li>Хроническая сердечная недостаточность</li> <li>ИБС с приемом нитратов</li> <li>Диабетический кетоацидоз</li> </ul>                                                                                                                        |
| Ингибиторы α-глюкозидаз<br>• акарбоза<br>• миглитол                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Низкий риск гипогликемий в режиме монотерапии</li> <li>Имеется тенденция к улучшению липидного обмена</li> </ul>                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гастроинтестинальные расстройства (метеоризм, абдоминальная боль, тошнота, диарея)</li> <li>Увеличение уровня трансаминаз</li> <li>Гепатит, желтуха</li> <li>Периферические отеки</li> <li>Аллергические реакции</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>Диабетический кетоацидоз</li> <li>Цирроз печени</li> <li>Синдром мальдигестии и мальабсорбции</li> <li>Дивертикулы толстой кишки</li> <li>Синдром раздраженной кишки</li> <li>Язвенный колит</li> <li>Болезнь Крона</li> <li>Спаечная болезнь</li> <li>Грыжи брюшины</li> </ul>                    |
| Инкретиномиметики<br>• вилдаглиптин<br>• ситаглиптин<br>• эксенатид<br>• лираглутид | <ul style="list-style-type: none"> <li>Физиологичность действия</li> <li>Низкий риск гипогликемий</li> <li>Уменьшение ожирения</li> <li>Возможность применения при ХПН</li> </ul>                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гастроинтестинальные расстройства (метеоризм, рвота, тошнота, диарея, запор)</li> <li>Периферические отеки</li> <li>Увеличение уровня</li> <li>Головокружение</li> <li>Тремор рук</li> <li>Аллергические реакции</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Беременность и лактация</li> <li>СД 1-го типа</li> <li>Диабетический кетоацидоз</li> <li>Хроническая сердечная недостаточность</li> <li>Терминальная стадия ХПН</li> <li>Печеночная недостаточность</li> </ul>                                                                                                                      |
| Инсулины<br>• ультракороткие<br>• короткие<br>• длинные                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Возможность применения при беременности</li> <li>Применение при декомпенсации СД 2-го типа</li> </ul>                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Жажда, зуд, отеки</li> <li>Нарушения зрения</li> <li>Нарушения сознания</li> <li>Гипогликемия</li> </ul>                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Гипогликемия</li> <li>Инсулинома</li> <li>Цирроз печени</li> <li>Амилоидоз почек</li> <li>Тяжелые пороки сердца</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |

\* А. С. Скотников, М. Г. Селезнева. Клинический фармаколог в помощь эндокринологу: выбор пероральной сахароснижающей терапии// Лечащий Врач. 2016. № 3.

# Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей

А. А. Плоскирева<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук

А. В. Горелов, доктор медицинских наук, профессор

ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

**Резюме.** Изложены алгоритмы клинической диагностики, клинико-лабораторного обследования, рекомендации по этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии острых кишечных инфекций у детей. Проведен обзор основных групп препаратов, рекомендованных на каждом из этапов лечения.

**Ключевые слова:** дети, острые кишечные инфекции, терапия, пробиотики.

**Abstract.** The algorithms for clinical diagnostics, clinical and laboratory study were listed, as well as the recommendations on etiotropic, pathogenic and symptomatic therapy of acute intestinal infections in children. The main groups of preparations recommended at each stage of the treatment, were reviewed.

**Keywords:** children, acute intestinal infections, therapy, probiotics.

**В** общей структуре инфекционных заболеваний острые кишечные инфекции (ОКИ) составляют более 40% от всех госпитализированных больных, а в структуре инфекционной заболеваемости занимают второе место после острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и гриппа, представляя серьезную проблему педиатрической практики.

По данным периодических отчетов Роспотребнадзора об инфекционных и паразитарных заболеваниях, зарегистрированных в Российской Федерации, в первом полугодии 2015 г. показатель заболеваемости на 100 тыс. населения ОКИ установленной этиологии составил 98,3 человека, а для детского населения — 511,8. Для ОКИ неустановленной этиологии этот показатель за первые 6 месяцев 2015 г. был 170,0, а для детей — 556,6 на 100 тыс. населения. Высокие показатели заболеваемости (от 13,06 до 44,98 на 100 тыс. населения) зарегистрированы в Ненецком, Ханты-Мансийском, Ямало-Ненецком автономных округах, в Томской, Тамбовской, Липецкой, Иркутской, Новосибирской, Амурской, Оренбургской, Кемеровской, Калининградской областях, республиках Коми, Мордовия, Саха [1].

Алгоритм выбора терапевтической тактики при ОКИ начинается с установления этиопатогенетической группы

диареи. Наиболее оптимальным является определение этиологии заболевания с использованием методов экспресс-диагностики (например, тесты для диагностики вирусных ОКИ SD BIOLINE Ротавирус, RIDA Quick Ротавирус R-Biopharm AG, Cito Test Rota и другие), позволяющих в кратчайшие сроки установить возбудителя и выбрать дальнейший алгоритм терапии.

К сожалению, в рутинной клинической практике этиология ОКИ в большинстве случаев остается не установленной и терапевтическая тактика определяется на основании этиопатогенетической группы диареи, диагностика которой осуществляется на основании клинических и эпидемиологических данных. Так, водянистые диареи в большинстве случаев обусловлены вирусными агентами и требуют назначения в качестве этиотропной терапии противовирусных препаратов, инвазивные — бактериальными, что подразумевает антибактериальную терапию при наличии соответствующих показаний.

Клиническая дифференциальная диагностика ОКИ основывается на клинических особенностях ведущих синдромов (табл. 1).

Эпидемиологические данные об этиологической структуре ОКИ в настоящее время характеризуются преобладанием вирусных агентов над бактериальными и наличием сочетанных форм у  $26,0 \pm 1,6\%$  пациентов вирусно-бактериальной и вирусно-вирусной этиологии.

Среди вирусных агентов у детей при первичном инфицировании первое место занимает ротавирусная инфекция ( $87,6 \pm 1,4\%$  среди кишечных моноинфекций вирусной этиологии), среди бактериальных — сальмонеллы, и, как следствие, наиболее частой формой сочетанных форм является сочетанная форма ротавирусной инфекции и сальмонеллеза ( $9,2\% \pm 1,1\%$  в общей структуре расшифрованных ОКИ). Среди вирусных ОКИ наиболее значимыми этиологическими факторами являются ротавирусная и норовирусная инфекции, что и определяет данное сочетание как наиболее частое не только при одновременном заражении двумя вирусными агентами, но и при заражении большим числом возбудителей ( $4,8 \pm 0,8\%$  в общей структуре расшифрованных ОКИ).

Оценка эпидемиологического анамнеза заболевания осуществляется по следующей схеме (табл. 2). Он необходим врачу для предположения об этиологии заболевания. Так, пищевой и водный пути передачи более характерны для бактериальных ОКИ, контактно-бытовой — для вирусных агентов. В осенне-зимний период отмечается подъем заболеваемости вирусными ОКИ, в летний — бактериальными.

При проведении клинико-эпидемиологического анализа у пациента необходимо учитывать возрастную структуру ОКИ. Для детей во все возрастные периоды достоверно чаще регистрируется ротавирусная инфекция, при этом на ее долю пациентов

<sup>1</sup> Контактная информация:  
antonina@ploskireva.com

Таблица 1

| Клиническая дифференциальная диагностика ОКИ различной этиологии |                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Клинические данные                                               | Этиология ОКИ                                                                                                                                                                      |                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                      |
| Синдромальный диагноз                                            | Вирусные ОКИ                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      | Бактериальные ОКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Острый инфекционный гастрит<br>Острый инфекционный энтерит<br>Острый инфекционный гастроэнтерит                                                                                    |                                                                                                                      | Острый инфекционный колит<br>Острый инфекционный энтероколит<br>Острый инфекционный гастроэнтероколит<br>Гемоколит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Ротавирусная инфекция                                                                                                                                                              | Норовирусная инфекция                                                                                                | Сальмонеллез                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Кампилобактериоз                                                                                                                                     |
|                                                                  | Острый инфекционный энтерит<br>Острый инфекционный гастроэнтерит<br>Умеренно выраженные катаральные явления                                                                        | Острый инфекционный гастрит<br>Острый инфекционный гастроэнтерит                                                     | Острый инфекционный колит, энтероколит, гастроэнтероколит<br>Гемоколит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Острый инфекционный энтероколит<br>Гемоколит                                                                                                         |
| Лихорадка                                                        | Вирусные ОКИ                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      | Бактериальные ОКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Субфебрильная<br>Фебрильная                                                                                                                                                        |                                                                                                                      | Фебрильная<br>Гипертермия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Ротавирусная инфекция                                                                                                                                                              | Норовирусная инфекция                                                                                                | Сальмонеллез                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Кампилобактериоз                                                                                                                                     |
|                                                                  | Фебрильная<br>Длительность до 2–3 сут                                                                                                                                              | Субфебрильная<br>Может отсутствовать                                                                                 | Фебрильная<br>Гипертермия<br>Длительность может быть более 3 сут                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Фебрильная<br>Гипертермия<br>Длительность до 4 сут                                                                                                   |
| Рвота                                                            | Вирусные ОКИ                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      | Бактериальные ОКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Обильная<br>Повторная, 3–5 раз/сут или многократная, более 5 раз/сут<br>Водянистый характер<br>Патологические примеси (желчь)                                                      |                                                                                                                      | Не обильная<br>Редкая, 1–2 раза/сут или повторная, 3–5 раз/сут<br>Пищей<br>Патологические примеси (слизь, желчь)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Ротавирусная инфекция                                                                                                                                                              | Норовирусная инфекция                                                                                                | Сальмонеллез                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Кампилобактериоз                                                                                                                                     |
|                                                                  | Повторная, 3–5 раз/сут<br>или многократная, более 5 раз/сут<br>Водянистый характер                                                                                                 | Является ведущим симптомом<br>Многократная, более 5 раз/сут<br>Водянистый характер<br>Патологические примеси (желчь) | Не обильная<br>Редкая, 1–2 раза/сут или повторная, 5 раз/сут, реже многократная<br>Пищей, не обильная<br>Патологические примеси (слизь, желчь)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Редкая<br>Не обильная<br>Длительность не более 2 сут                                                                                                 |
| Диарейный синдром                                                | Вирусные ОКИ                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      | Бактериальные ОКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Обильный или профузный характер<br>Водянистый характер диареи<br>Частый (более 5 раз/сут)                                                                                          |                                                                                                                      | Широкая вариабельность от умеренного до профузного характера<br>Частый (более 5 раз/сут)<br>Патологические примеси (слизь, «зелень», кровь)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Ротавирусная инфекция                                                                                                                                                              | Норовирусная инфекция                                                                                                | Сальмонеллез                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Кампилобактериоз                                                                                                                                     |
|                                                                  | Является ведущим симптомом<br>Обильный или профузный<br>Водянистый, пенистый характер диареи<br>Частый (более 5 раз/сут)                                                           | Умеренный<br>Водянистый характер диареи<br>Не частый (2–3 раза/сут)                                                  | Стул обильный, многократный<br>Патологические примеси (слизь, «зелень», кровь)<br>Живот вздут, при пальпации болезненный во всех отделах, больше в эпигастрии и в правой подвздошной области, урчит по ходу кишечника                                                                                                                                                                                                                                                              | Выражен значительно (может быть до 20 раз/сут)<br>Патологические примеси (кровь)<br>Характерны боли в животе интенсивного схваткообразного характера |
| Синдром интоксикации                                             | Вирусные ОКИ                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      | Бактериальные ОКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Выражен незначительно или умеренно                                                                                                                                                 |                                                                                                                      | Выражен умеренно или значительно                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Ротавирусная инфекция                                                                                                                                                              | Норовирусная инфекция                                                                                                | Сальмонеллез                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Кампилобактериоз                                                                                                                                     |
|                                                                  | Выражен умеренно                                                                                                                                                                   | Выражен незначительно или отсутствует                                                                                | Выражен умеренно или значительно                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Выражен умеренно или значительно                                                                                                                     |
| Обезвоживание                                                    | Вирусные ОКИ                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      | Бактериальные ОКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Выражено умеренно или значительно                                                                                                                                                  |                                                                                                                      | Выражено незначительно или умеренно                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Ротавирусная инфекция                                                                                                                                                              | Норовирусная инфекция                                                                                                | Сальмонеллез                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Кампилобактериоз                                                                                                                                     |
|                                                                  | Выражено умеренно или значительно                                                                                                                                                  | Выражено умеренно или значительно с преобладанием потерь электролитов                                                | Выражено незначительно или умеренно                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Развивается редко<br>Выражено незначительно                                                                                                          |
| Осложнения                                                       | Вирусные ОКИ                                                                                                                                                                       |                                                                                                                      | Бактериальные ОКИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Гиповолемический шок, смешанный шок, нарушения кровообращения в коронарных и мозговых сосудах, нарушение кровообращения в мезентериальных сосудах, острая почечная недостаточность |                                                                                                                      | Инфекционно-токсический шок, гиповолемический шок, смешанный шок, нарушения кровообращения в коронарных и мозговых сосудах, нарушение кровообращения в мезентериальных сосудах, септические осложнения (эндокардит, менингит, холецистит, остеомиелит и др.), острая почечная недостаточность, прободение кишечника с развитием перитонита, кишечные кровотечения, токсическое расширение толстого кишечника, выпадение прямой кишки у детей, гемолитико-уремический синдром (ГУС) |                                                                                                                                                      |
|                                                                  | Ротавирусная инфекция                                                                                                                                                              | Норовирусная инфекция                                                                                                | Сальмонеллез                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Кампилобактериоз                                                                                                                                     |
|                                                                  | Гиповолемический шок<br>Острая почечная недостаточность<br>Дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП)                                                                                  | Панкреатит (у более старших пациентов)<br>Холецистит<br>ДЖВП                                                         | Дегидратационный и инфекционно-токсический шок, нарушение кровообращения в коронарных, мезентериальных и мозговых сосудах, острая почечная недостаточность, септические осложнения<br>Длительное бактериовыделение                                                                                                                                                                                                                                                                 | Безжелтушный гепатит<br>Панкреатит<br>Холецистит<br>ДЖВП<br>Реактивный артрит<br>Длительное бактериовыделение                                        |

до 3 лет приходится 83% всех пациентов с установленной ротавирусной инфекцией ( $p < 0,01$ ) (рис.). Для норовирусной инфекции характерно наибольшее количество пациентов в возрасте от 3 до 7 лет —  $43,6 \pm 6,7\%$ .

По форме тяжести ОКИ подразделяются на легкую, среднюю и тяжелую. Установление формы тяжести заболевания осуществляется путем интегрального анализа клинических данных:

- 1) распространенность поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов;
- 2) интенсивность проявления основных клинических симптомов заболевания;
- 3) интенсивность проявления основных жалоб пациента [2] (табл. 3).

Установление формы тяжести можно проводить визуально: чем больше пунктов отмечено в блоке 1 и чем больше суммарное количество баллов в блоках 2 и 3, тем более тяжелая форма заболевания отмечается у больного.

Однако более предпочтительным является расчет интегрального индекса клинических симптомов, который осуществляется по формуле:

$$\text{ИИКС} = \frac{(A \times 100/11) + (B \times 100/36) + (C \times 100/24)}{3},$$

где показатель А — сумма положительных значений для каждого пункта блока 1; В и С — сумма положительных значений для каждого пункта блоков 2 и 3 соответственно.

Значения данного показателя в пределах от 1% до 35% относятся к легкой форме заболевания, от 36% до 70% — к среднетяжелой, а 71% и более — к тяжелой форме заболевания.

Тяжесть острой кишечной инфекции у детей во многом определяется в зависимости от объема потери жидкости пациентом, при этом особую значимость приобретает правильность оценки степени дегидратации у ребенка, больного ОКИ.

Для диагностики обезвоживания «золотым» стандартом является оценка динамики массы тела пациента. Так, эксикозу I степени соответствует потеря до 5% массы тела, что составляет до 50 мл/кг жидкости, эксикозу II степени — потеря 6–10% массы тела (60–100 мл/кг), эксикозу III степени — потеря более 10% массы тела (110–150 мл/кг). Обезвоживание, характеризующееся потерей массы тела более 20%, не совместимо с жизнью [3].

Однако для педиатрической практики применение метода оценки потери массы тела не всегда является прием-

Оценка эпидемиологического анамнеза заболевания

Таблица 2

| Источник инфекции                                                                                                                     | Механизм передачи возбудителя                                                                | Сезонность                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Семейный очаг заболевания<br>Контакт с больным ОКИ вне семьи (детские коллективы, ЛПУ, общепит)<br>Продукты питания<br>Вода и напитки | Контактно-бытовой<br>Пищевой<br>Водный<br>Инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи | Весенне-летняя<br>Осенне-зимняя |

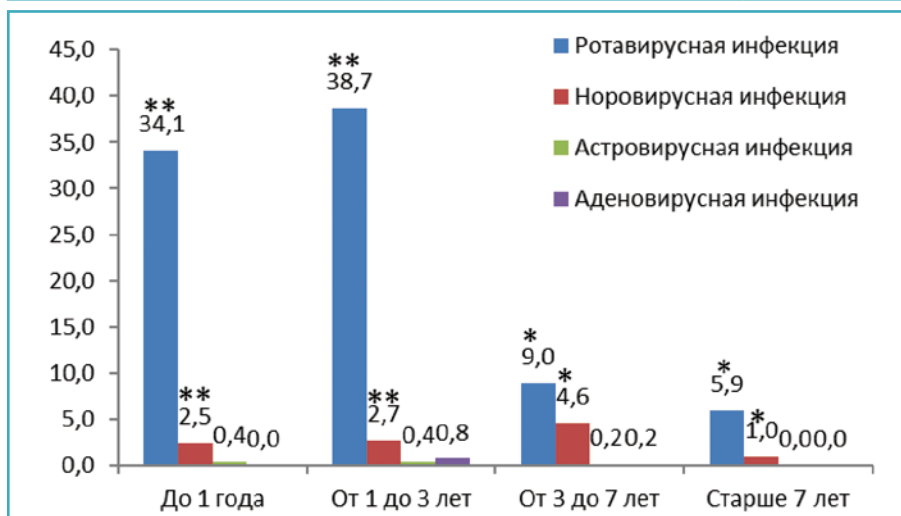


Рис. Общая этиологическая структура первичных моноэтиологических вирусных ОКИ в возрастном аспекте, в % (# 0,1 > p > 0,05, \* p < 0,05, \*\* p < 0,01)

лемым. В таком случае на первое место выходит клиническая оценка симптомов дегидратации.

За рубежом довольно широко используется шкала признаков М. Н. Gorelick [4]:

- изменение общего состояния (вида) пациента;
- наличие слез;
- капиллярная реперфузия > 2 секунд;
- запавшие глаза;
- снижение диуреза;
- состояние (сухость, тургор) кожи и слизистых;
- основные гемодинамические показатели (частота и наполнение пульса);
- нарушения дыхания.

Оценка формы обезвоживания по данной шкале подразумевает подсчет числа признаков, имеющихся у больного:

- легкое (< 5%) обезвоживание ≤ 2 признаков;
- умеренное (6–9%) обезвоживание 3–5 признаков;
- сильное (> 10%) обезвоживание — 6–7 признаков.

Однако значимость каждого из симптомов обезвоживания в клинической практике может быть не всегда достаточно высокой, особенно при эксикозе I степени (табл. 4).

Схема рекомендованного клинко-лабораторного обследования при ОКИ представлена в табл. 5.

Терапевтическая тактика при ОКИ у конкретного пациента базируется на знании или предположении (на основании клинических особенностей, данные эпидемиологического анамнеза) об этиологии заболевания: бактериальная или вирусная инфекция. Кроме того, необходимо учитывать возраст пациентов, особенности его преморбидного фона и период заболевания.

Схема терапевтической тактики при ОКИ в зависимости от типа диареи и периода заболевания приведена в табл. 6.

Этиотропная терапия является ключевым звеном и имеет три основных направления:

- устранение возбудителя инфекции (антибактериальные, противовирусные, противопаразитарные препараты, бактериофаги);
- связывание возбудителя (специфические антитела и сыворотки, сорбенты);
- выведение (сорбенты) [3, 7].

Всем пациентам вне зависимости от этиологии и формы тяжести заболевания в качестве одного из важных аспектов этиотропной терапии должны быть назначены сорбенты (угольные, синтетические, минеральные, волокнистые). В настоящее время на российском фармацевтическом рынке присут-

## Установление формы тяжести ОКИ

| Блок 1. Распространенность поражения ЖКТ и других органов инфекционным процессом |                                                           |             |                                         |                                          |                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|
| №                                                                                | Данные клинического осмотра                               |             | 0                                       | 1                                        |                                              |
| 1                                                                                | Гастрит                                                   |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 2                                                                                | Энтерит                                                   |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 3                                                                                | Колит                                                     |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 4                                                                                | Гемоколит                                                 |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 5                                                                                | Гепатомегалия                                             |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 6                                                                                | Спленомегалия                                             |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 7                                                                                | Поражение поджелудочной железы и/или желчевыводящих путей |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 8                                                                                | Поражение органов дыхания                                 |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 9                                                                                | Поражение сердечно-сосудистой системы                     |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 10                                                                               | Поражение мочеполовой системы                             |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| 11                                                                               | Поражение нервной системы                                 |             | Нет                                     | Да                                       |                                              |
| Блок 2. Интенсивность проявления основных клинических симптомов заболевания      |                                                           |             |                                         |                                          |                                              |
| №                                                                                |                                                           | 0           | 1                                       | 2                                        | 3                                            |
| 1                                                                                | Рвота (количество)                                        | Нет         | Не обильная                             | Умеренная                                | Обильная, «фонтаном»                         |
| 2                                                                                | Рвота (частота)                                           | Нет         | Редкая, 1–2 раз/сут                     | Повторная, 3–5 раз/сут                   | Множественная, более 5 раз/сут               |
| 3                                                                                | Рвота (качество)                                          | Нет         | Пищевой                                 | Водянистый характер                      | Патологические примеси (кровь, слизь, желчь) |
| 4                                                                                | Жидкий стул (количество)                                  | Нет         | Умеренно                                | Обильно                                  | Значительно (профузный)                      |
| 5                                                                                | Жидкий стул (частота)                                     | Нет         | Нечастый, 3–5 раз/сут                   | До 10 раз/сут                            | Более 10 раз/сут                             |
| 6                                                                                | Жидкий стул (качество)                                    | Нет         | Водянистый                              | Патологические примеси (слизь, «зелень») | Патологические примеси (кровь)               |
| 7                                                                                | Метеоризм                                                 | Нет         | Незначительный                          | Умеренный                                | Выраженный                                   |
| 8                                                                                | Кожные покровы                                            | Нет         | Бледность                               | Умеренный цианоз, мраморность            | Выраженный цианоз                            |
| 9                                                                                | Кожные покровы, сухость                                   | Нет         | Незначительная                          | Умеренная                                | Выраженная                                   |
| 10                                                                               | Температура тела                                          | Нет         | Субфебрильная                           | Фебрильная                               | Гипертермия                                  |
| 11                                                                               | Интоксикационный синдром                                  | Нет         | Незначительный                          | Умеренный                                | Выраженный                                   |
| 12                                                                               | Экзикоз                                                   | Нет         | I степени                               | II степени                               | III степени                                  |
| Блок 3. Интенсивность проявления основных жалоб пациента                         |                                                           |             |                                         |                                          |                                              |
| №                                                                                |                                                           | 0           | 1                                       | 2                                        | 3                                            |
| 1                                                                                | Снижение аппетита                                         | Сохранен    | Незначительно                           | Умеренно                                 | Отказ от еды                                 |
| 2                                                                                | Тошнота                                                   | Отсутствует | Незначительная                          | Умеренная                                | Выраженная                                   |
| 3                                                                                | Жажда                                                     | Отсутствует | Незначительная                          | Умеренная                                | Выраженная                                   |
| 4                                                                                | Активность                                                | Не изменена | Снижение активности                     | Вялость, слабость                        | Сонливость, кома                             |
| 5                                                                                | Нарушения сна                                             | Отсутствуют | Поверхностный сон                       | Беспокойный сон                          | Повышенная сонливость                        |
| 6                                                                                | Эмоциональный статус                                      | Обычный     | Активная раздражительность, капризность | Пассивная раздражительность, плаксивость | Апатия                                       |
| 7                                                                                | Голос                                                     | Обычный     | Умеренно ослаблен                       | Ослаблен                                 | Афония                                       |
| 8                                                                                | Боли в животе                                             | Отсутствуют | Незначительные                          | Умеренные                                | Выраженные                                   |

стает достаточно большое количество препаратов, обладающих сорбционными свойствами в различной степени [8]. Назначение энтеросорбентов показано в как можно более ранние сроки болезни — до идентификации возбудителя, что позволяет добиваться «обрывающего» действия на течение ОКИ. Применение энтеросорбентов в поздние сроки заболевания (после 5–7 дня), особенно при инвазивных ОКИ, мень-

ше влияет на диарейный синдром, но оказывает выраженное дезинтоксикационное и энтеропротективное действие. К важным положительным моментам использования энтеросорбентов следует относить и отсутствие влияния этих препаратов на состав облигатной микробиоты кишечника. Курс лечения энтеросорбентами обычно составляет 5–7 дней. Критерий ранней отмены препаратов — стойкая

нормализация стула или его задержка в течение 2 суток [7].

Противовирусные препараты рекомендованы при вирусных ОКИ. Противовирусные препараты, рекомендованные при ОКИ и доказавшие свою эффективность в клинических исследованиях: аффинно очищенные антитела к гамма-интерферону человека, интерферон альфа-2b в сочетании с таурином, умифеновир [9–12].

Таблица 4

## Значимость симптомов обезвоживания в клинической практике [5, 6]

| Симптомы                                  | Чувствительность (95%) | Специфичность (95%) | Значимость для установления эксикоза I степени | Значимость для установления эксикоза II степени и более |
|-------------------------------------------|------------------------|---------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Увеличение времени капиллярной реперфузии | 0,60 (0,29–0,91)       | 0,85 (0,72–0,98)    | Минимальна                                     | Оптимальна                                              |
| Снижение тургора кожи                     | 0,58 (0,40–0,75)       | 0,76 (0,59–0,93)    | Минимальна                                     | Оптимальна                                              |
| Нарушения дыхания                         | 0,43 (0,31–0,55)       | 0,79 (0,72–0,86)    | Минимальна                                     | Оптимальна                                              |
| Запавшие глаза                            | 0,75 (0,62–0,88)       | 0,52 (0,22–0,81)    | Минимальна                                     | Оптимальна/высокая                                      |
| Сухие слизистые оболочки                  | 0,86 (0,80–0,92)       | 0,44 (0,13–0,74)    | Оптимальна                                     | Высокая                                                 |
| Прохладные конечности                     | 0,10, 0,11             | 0,93, 1,00          | Оптимальна                                     | Высокая                                                 |
| Слабый пульс                              | 0,04, 0,25             | 0,86, 1,00          | Минимальна                                     | Оптимальна                                              |
| Отсутствующие слезы                       | 0,63 (0,42–0,84)       | 0,68 (0,43–0,94)    | Минимальна                                     | Оптимальна                                              |
| Тахикардия                                | 0,52 (0,44–0,60)       | 0,58 (0,33–0,82)    | Минимальна                                     | Оптимальна                                              |
| Запавший родничок                         | 0,49 (0,37–0,60)       | 0,54 (0,22–0,87)    | Минимальна                                     | Оптимальна                                              |
| Измененный общий внешний вид              | 0,80 (0,57–1,04)       | 0,45 (0,1 до 1,02)  | Минимальна                                     | Оптимальна                                              |

Таблица 5

## Схема клинико-лабораторного обследования при ОКИ

| Метод обследования                                                                                                                                                            | Инвазивные диареи                                                                                |                                                                                                                                                            | Водянистые диареи                                                                                |                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                               | Острый период                                                                                    | Период реконвалесценции                                                                                                                                    | Острый период                                                                                    | Период реконвалесценции                                                                                                                                    |
| Общеклинические методы (анализ крови, мочи, копроцитограмма и др.)                                                                                                            | В первые сутки обращения за медицинской помощью                                                  | По показаниям                                                                                                                                              | В первые сутки обращения за медицинской помощью                                                  | По показаниям                                                                                                                                              |
| Бактериологическое исследование кала                                                                                                                                          | До начала этиотропной терапии                                                                    | Повторное обследование в динамике при установлении бактериальной этиологии заболевания                                                                     | До начала этиотропной терапии                                                                    | Повторное обследование в динамике при установлении бактериальной этиологии заболевания                                                                     |
| Иммуноферментный анализ (обнаружение ротавирусного Ag и других возбудителей ОКИ в кале)                                                                                       | В первые сутки обращения за медицинской помощью                                                  | Повторное обследование в динамике при установлении этиологии для лиц, работающих на предприятиях питания, а также для детей, посещающих детские учреждения | В первые сутки обращения за медицинской помощью                                                  | Повторное обследование в динамике при установлении этиологии для лиц, работающих на предприятиях питания, а также для детей, посещающих детские учреждения |
| Полимеразная цепная реакция — диагностика с целью выявления вирусных (норо-, астро-, аденовирусов и т. д.) или бактериальных (сальмонеллы, шигеллы, эшерихии и т. п.) агентов | В первые сутки обращения за медицинской помощью                                                  | Повторное обследование в динамике при установлении этиологии для лиц, работающих на предприятиях питания, а также для детей, посещающих детские учреждения | В первые сутки обращения за медицинской помощью                                                  | Повторное обследование в динамике при установлении этиологии для лиц, работающих на предприятиях питания, а также для детей, посещающих детские учреждения |
| Консультации специалистов (по показаниям)                                                                                                                                     | Хирург, гинеколог и др.                                                                          | Гастроэнтеролог, аллерголог, кардиолог и др.                                                                                                               | Хирург, гинеколог и др.                                                                          | Гастроэнтеролог, аллерголог, кардиолог и др.                                                                                                               |
| Ультразвуковое исследование органов брюшной полости                                                                                                                           | Всем пациентам с сопутствующей гастроэнтерологической патологией, остальным — по показаниям      | По показаниям                                                                                                                                              | Всем пациентам с сопутствующей гастроэнтерологической патологией, остальным — по показаниям      | По показаниям                                                                                                                                              |
| Электрокардиография                                                                                                                                                           | Всем пациентам с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, остальным — по показаниям | По показаниям                                                                                                                                              | Всем пациентам с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, остальным — по показаниям | По показаниям                                                                                                                                              |

Вопросы антибактериальной терапии ОКИ для практикующего врача остаются одними из самых насущных. К сожалению, большая часть докторов подходит к вопросу назначения антибиотиков шаблонно, без учета этиологии

заболевания, рекомендуя их даже при вирусных ОКИ, и без знания данных о чувствительности и резистентности основных бактериальных возбудителей.

Показания к назначению антибактериальных лекарственных средств под-

разделяются на абсолютные, основные и дополнительные (табл. 7) [7, 13].

Абсолютные показания к назначению антибактериальной терапии имеют абсолютную силу — антибактериальная терапия показана всем пациентам,

Таблица 6

## Схема терапевтической тактики при ОКИ в зависимости от типа диареи и периода заболевания

|                              | Инвазивные диареи                                                                      |                                       | Водянистые диареи                                                                                                |                                       |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                              | Острый период                                                                          | Период реконвалесценции               | Острый период                                                                                                    | Период реконвалесценции               |
| Диетотерапия                 | Ступенчатая диетотерапия                                                               |                                       | Ступенчатая диетотерапия                                                                                         |                                       |
| Этиотропная терапия          | Сорбенты                                                                               |                                       | Сорбенты                                                                                                         |                                       |
|                              | Антибактериальные препараты по показаниям                                              |                                       | Антибактериальные препараты при сочетанном поражении бактериальными и вирусными агентами (при наличии показаний) |                                       |
|                              | Противовирусные препараты при сочетанном поражении бактериальными и вирусными агентами | Бактериофаги — по показаниям          | Противовирусные препараты                                                                                        |                                       |
| Патогенетическая терапия     | Оральная/парентеральная регидратация<br>Противодиарейные препараты (желатина танат)    | Ферментные препараты (по показаниям)  | Оральная/парентеральная регидратация<br>Противодиарейные препараты (желатина танат)                              | Ферментные препараты (по показаниям)  |
| Коррекция микробиоценоза ЖКТ | Пробиотические лекарственные средства                                                  | Пробиотические лекарственные средства | Пробиотические лекарственные средства                                                                            | Пробиотические лекарственные средства |
| Иммунотропная терапия        | Иммуноглобулины для энтерального введения, иммуномодуляторы по показаниям              | Иммуномодуляторы по показаниям        | Иммуноглобулины для энтерального введения                                                                        | Иммуномодуляторы по показаниям        |
| Симптоматическая терапия     | Жаропонижающие лекарственные средства, противорвотные лекарственные средства           |                                       | Жаропонижающие лекарственные средства, противорвотные лекарственные средства                                     |                                       |

Таблица 7

## Алгоритм определения показаний к назначению антибактериальной терапии

| Показания к назначению антибактериальной терапии |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Абсолютные                                       | Основные                                                                                                                                                                  | Дополнительные                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                  |                                                                                                                                                                           | Дети                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Взрослые                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Дизентерия<br>Брюшной тиф<br>Амебиаз<br>Холера   | Установленная бактериальная этиология заболевания (сальмонеллез, кампилобактериоз и др.)<br>Инвазивный характер диареи (энтероколит, гастроэнтероколит, колит, гемоколит) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Возраст до 1 года</li> <li>Заболевания иммунной системы (иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция), получающие иммуносупрессивную терапию (химио-, лучевая терапия), длительную терапию глюкокортикостероидами</li> <li>Заболевания крови (гемолитические анемии, гемоглобинопатии)</li> <li>Органическая патология центральной нервной системы, в т. ч. врожденная, острые нарушения мозгового кровоснабжения</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Возраст старше 65 лет</li> <li>Наличие поражения ЖКТ воспалительного характера в анамнезе</li> <li>Иммунодепрессивные состояния (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, сахарный диабет)</li> <li>Хронические заболевания/пациенты из группы риска (гемоглобинопатии, потребность в гемодиализе и т. п.)</li> </ul> |
|                                                  |                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжелые и среднетяжелые формы</li> <li>Развитие вторичных бактериальных осложнений</li> <li>На основании данных обследования (лейкоцитоз в крови, ускоренное СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, повышение уровня лейкоцитов в копрофильtrate более 10 в поле зрения)</li> </ul>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

у которых они установлены. Наличие основных показаний в сочетании с одним из пунктов дополнительных является показанием к назначению антибактериальной терапии. Наличие только дополнительных показаний не является показанием к назначению антибактериальной терапии.

Антибактериальные средства, рекомендованные при ОКИ, подразделяются на два типа: кишечные антисептики и препараты, предназначенные для системного действия. Первая группа может быть рекомендована для назначения в амбулаторно-поликлинической

практике, где наиболее оправданной тактикой стартовой терапии ОКИ является использование нитрофуранов (нифуроксазид, нифурантел). Хинолоны (налидиксовая кислота, ципрофлоксацин) хорошо себя зарекомендовали в терапии сальмонеллезов. Цефалоспорины рекомендованы для системной антибактериальной терапии при среднетяжелых и тяжелых ОКИ в условиях стационара. Возможно назначение тетрациклинов, метронидазола, аминогликозидов, хлорамфеникола.

В случае установления диагноза кампилобактериоза наиболее оптималь-

ными для стартовой этиотропной терапии являются макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин).

Длительность курса антибактериальной терапии в острой фазе локализованных ОКИ определяется клинической ситуацией и, как правило, составляет не менее 5–7 суток. Показания к смене препарата общеприняты — клиническая неэффективность лекарственного средства в течение 3 суток [7, 14].

Следует подчеркнуть, что в последние годы большинство возбудителей инвазивных ОКИ имеют резистентность к фуразолидону. Сальмонеллы

сохраняют высокую чувствительность к фторхинолонам (например, ципрофлоксацин — 96,7% штаммов чувствительны, однако к пefлоксацину 23,3% умеренно устойчивы и 17,2% устойчивы), однако их применение в педиатрической практике ограничено; налидиксовой кислоте (53,1%), амикацину (61,1%), нетилмицину (63,9%), некоторым цефалоспорином II (цефокситин, цефуроксим) — 86,7–57,9%, III (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) — 84,4%, 85,0%, 81,7% и IV поколения (цефепим) — 91,3% чувствительных штаммов.

Обязательным компонентом антибактериальной терапии с момента ее назначения и в периоде реконвалесценции является назначение пробиотиков.

Среди патогенетических методов терапии наиболее важными остаются средства регидратации (оральной, парентеральной), препараты, влияющие на процессы дегидратации (желатина танат), и пробиотики.

Оральная регидратация — необходимый компонент терапии, входящий в перечень терапевтических мероприятий, рекомендованных Всемирной организацией здравоохранения, и назначается всем пациентам с ОКИ. Для оральной регидратации наиболее оправдано использование готовых форм растворов, сбалансированных по электролитному составу и осмолярности (75 мэкв/л натрия и 75 мэкв/л глюкозы и осмолярностью 245 мосм/л).

Оральная регидратация проводится в два этапа.

1-й этап — первичная регидратация представляет собой восполнение потерь, произошедших до момента обращения за медицинской помощью, и рассчитывается на 6 ч. Назначается суммарное количество жидкости 50–80 мл/кг за 6 ч.

2-й этап — поддерживающая регидратация, задачей которой является восполнение текущих потерь жидкости при ОКИ. В сутки назначается 80–100 мл/кг жидкости. Длительность второго этапа оральной регидратации продолжается до момента выздоровления или появления показаний для парентеральной коррекции обезвоживания.

Необходимо учитывать, что коррекция обезвоживания невозможна без использования бессолевых растворов, среди которых предпочтение следует отдать питьевой воде (не минеральной!), возможно использование пектинсодержащих отваров (яблочный

компот без сахара, морковно-рисовый отвар). Соотношение глюкозосолевых растворов и питьевой воды должно быть 1:1 при водянистой диарее, 2:1 при выраженной рвоте, 1:2 при инвазивных диареях [3, 15].

Тяжелые формы ОКИ, отсутствие эффекта от оральной регидратации или наличие обильной рвоты, отеков, развитие функциональной (острой) почечной недостаточности являются показаниями для проведения парентеральной регидратации, которая может быть осуществлена с использованием одного из современных отечественных растворов — 1,5% раствора меглюмина натрия сукцинат, доказавшего свою эффективность в интенсивной терапии данных состояний [16].

Использование противодиарейных средств (лоперамид) при ОКИ патогенетически не оправдано, т. к. механизм действия данных препаратов подразумевает снижение моторики ЖКТ (усиление моторики является защитной реакцией организма при остром инфекционном поражении кишечника) и может способствовать усугублению интоксикационного синдрома при ОКИ.

ОКИ любых форм тяжести являются причиной значительных изменений микробиоценоза ЖКТ — например, при дизентерии Зонне у 67,8–85,1% пациентов, при сальмонеллезе — у 95,1%, иерсиниозе — у 94,9%, ротавирусной инфекции — у 37,2–62,8% больных [17–20].

Пробиотики должны назначаться в составе комплексной стартовой терапии вне зависимости от этиологии заболевания в как можно более ранние сроки. Данные препараты показаны также всем пациентам в периоде реконвалесценции с целью восстановления параметров микробиоценоза. Их применение при ОКИ у детей является не только патогенетически обоснованным, но и относится к самому высокому уровню доказательности А — в соответствии с принципами доказательной медицины [21].

Современный взгляд на терапию пробиотиками подразумевает штамм-специфичный подход, который имеет в виду установление в клинических исследованиях терапевтических эффектов, характерных для определенных генетически сертифицированных штаммов и дальнейшее их использование с учетом штамм-специфичных свойств пробиотиков в различных клинических ситуациях [22].

Применительно к острым кишечным инфекциям у детей рабочая группа Европейского общества педиатров-гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) в 2014 г. на основе анализа опубликованных систематических обзоров и результатов рандомизированных клинических исследований, в том числе плацебо-контролируемых, опубликовала меморандум, в котором рекомендовала (несмотря на низкий уровень доказательной базы по мнению экспертов) в терапии острых кишечных инфекций несколько пробиотических штаммов: *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), а также к этой группе пробиотиков был отнесен термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus LB*, который формально к пробиотикам как живым микроорганизмам с заданными полезными свойствами отнесен быть не может, однако он показал свою эффективность при острых инфекционных гастроэнтеритах [23].

В настоящее время пробиотические штаммы *Bifidobacterium lactis BB-12*, *Escherichia coli Nissle 1917*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus clausii* относят к группе микроорганизмов, для которых данных об эффективности их применения в остром периоде ОКИ недостаточно. Однако уже проведенные ранее исследования показали наличие клинически значимых положительных свойств, эффективность и безопасность их применения при ОКИ, постинфекционном синдроме избыточного бактериального роста и профилактике нарушений микробиоценоза ЖКТ на фоне антибактериальной терапии. Таким образом, спектр штаммов, которые могут быть рекомендованы в терапии ОКИ, требует дальнейшего изучения.

В этой связи наиболее перспективными пробиотическими штаммами являются микроорганизмы, характеризующиеся высокой способностью к адгезии, устойчивостью к действию агрессивных сред ЖКТ человека (соляная кислота, желчь) и относящиеся к категории донорских.

Среди таких пробиотических штаммов можно выделить микроорганизмы рода *Bifidobacterium*. Бифидобактерии относятся к доминирующему виду в микробиоценозе ЖКТ человека — их удельный вес в составе микробиоценозов составляет от 85% до 98%. Для этого рода характерна высокая способ-

ность к адгезии, ведущая роль в обеспечении колонизационной резистентности организма, регуляции обмена жиров, белков и минералов, синтезе биологически активных веществ, в том числе витаминов. Наиболее изученными являются штаммы *Bifidobacterium longum* и *Bifidobacterium animalis lactis*.

Одной из линеек пробиотических препаратов, которые могут быть рекомендованы для комплексной терапии ОКИ у детей, являются пробиотические средства Бифиформ.

В состав Бифиформ Бэби входят *Bifidobacterium* BB-12  $1 \times 10^8$  КОЕ и *Streptococcus thermophilus* TH-4  $1 \times 10^7$  КОЕ.

Доклинические исследования *Bifidobacterium lactis* BB-12, который является компонентом естественной биопленки кишечника здоровых людей, продемонстрировали его способность к высокоуровневой адгезии к поверхностям с муцином (использовались поликарбонатные луночные планшеты), без муцина и пленкам клеточных культур (Caco-2, HT29-MTX) [14], в том числе на фоне ротавирусной инфекции и после нее [24, 25].

Для данного штамма показана антагонистическая активность к целому спектру патогенных возбудителей (*Bacillus cereus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* Type A, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhi*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni* и *Candida albicans*) [26, 27], что делает его использование предпочтительным при ОКИ бактериальной этиологии.

*Bifidobacterium lactis* BB-12 устойчив к действию агрессивных сред организма человека — соляной кислоты и желчи, за счет синтеза pH-зависимой АТФ-азы, регулирующей кислотно-основной баланс внутри бактерии [28] и наличия гидролазы солей желчных кислот, позволяющей бактерии сохранять активность в присутствии желчи [29].

Особого внимания заслуживают пациенты, которые нуждаются в терапии антибактериальными лекарственными средствами. Вызванные течением инфекционного процесса изменения микробиоты ЖКТ могут усугубляться под действием антибиотиков. Поэтому данная категория пациентов нуждается во включении в состав комплексной терапии ОКИ пробиотических лекарственных средств, направленных на поддержание микробиоценоза.

*Bifidobacterium lactis* BB-12 обладает резистентностью к таким антибиотикам, как гентамицин, стрептомицин, полимиксин В, налидиксовая кислота, канамицин, неомицин, циклосерин, тетрациклин, что делает его штаммом выбора при назначении пациентам данных антибактериальных средств, например при острых кишечных инфекциях (сальмонеллез, шигеллез) [30].

Проведенные плацебо-контролируемые исследования показали, что помимо терапевтических свойств, штамму *Bifidobacterium lactis* BB-12 присущи и профилактические. В частности, применение его снижает риск развития инфекций ЖКТ, в том числе ротавирусной, связанных с оказанием медицинской помощи [31, 32].

Следует отметить, что высокий профиль безопасности данного штамма был утвержден регуляторными органами в Европе — в 2008 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) присвоило ему статус Qualified Presumption of Safety (безусловной безопасности) — и в США, где признан Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) безопасным (Generally Regarded As Safe (GRAS)).

*Streptococcus thermophilus*, входящий в состав Бифиформ Бэби, в исследованиях демонстрировал антагонистическое действие в отношении возбудителей ОКИ, в частности, была показана его эффективность в профилактике диареи путешественника.

Для данного штамма были показаны симбиотические отношения с *Lactobacillus bulgaricus*.

Бифиформ Бэби предназначен для детей с первых дней жизни и до 2 лет. Суточная доза (отметка на пипетке соответствует 1 дозе) составляет 0,5 г ~ 0,5 мл. Применяется 1 раз в день во время приема пищи. Наиболее оптимальным является использование его при проведении антибактериальной терапии ОКИ, в периоде реконвалесценции, а также с профилактической целью (например, при выезде с ребенком на отдых, посещении общественных мероприятий, бассейна).

Капсулы Бифиформ включают в состав *Bifidobacterium longum*, также являющийся донорским штаммом и характеризующийся выраженной антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Включение в препарат апатогенно-

го *Enterococcus faecium*, не относящегося к не рекомендованным для применения в педиатрической практике [23], а в норме колонизирующего тонкий кишечник, позволяет оказывать положительное воздействие на состояние и пищеварительные функции не только толстого, но и тонкого кишечника, особенно при наличии бродильной диспепсии и явлений метеоризма.

Препарат показан детям старше 2 лет. При острой диарее препарат принимают по 1 капсуле 4 раза в день до нормализации стула. Затем прием препарата необходимо продолжить в дозе 2–3 капсулы в сутки до полного исчезновения симптомов. Для нормализации микробиоты кишечника и поддержки иммунной системы препарат назначают в дозе 2–3 капсулы в сутки 10–21 день. Детям с 2 лет по 1 капсуле 2–3 раза в день.

Симптоматическая терапия включает терапию лихорадочных состояний. Жаропонижающие средства показаны не всем пациентам, т.к. повышение температуры является адаптационной реакцией организма на инфекцию, создающей оптимальные условия для иммунной перестройки организма. Назначение данной категории лекарственных средств показано всем больным при гипертермии, а при наличии тяжелой сопутствующей патологии — при лихорадке более 38,5 °С.

Развитие вторичной панкреатической недостаточности, обострения хронической патологии поджелудочной железы нередко наблюдается в периоде репарации и реконвалесценции ОКИ. Следует обратить внимание, что при норовирусной инфекции поражение поджелудочной железы отмечается чаще, чем при ОКИ другой этиологии. В таких случаях показано назначение ферментных препаратов, предпочтительно в минимикросферической форме. Следует учесть, что в остром периоде ОКИ ферментные препараты не показаны. Наиболее оптимальным сроком их назначения при наличии показаний является 5–6 сутки, критерием назначения является появление аппетита у пациента.

Для купирования упорной рвоты можно использовать прокинетики и противорвотные препараты: метоклопрамид, домперидон, прометазин, 0,25% новокаин — 1 ложку (чайную, десертную, столовую по возрасту) [3, 7].

Критерии оценки эффективности лечения:

- клинические (купирование интоксикационного синдрома, нормали-

# БИФИФОРМ®

ДОСТАВЛЯЕТ ПОЛЕЗНЫЕ БАКТЕРИИ В КИШЕЧНИК

Лекарственное средство. Рег. уд. №П N013677/01



## КУРС ЛЕЧЕНИЯ В 1 УПАКОВКЕ\*

- Не содержит лактозы
- Можно применять беременным и кормящим женщинам\*\*
- Можно использовать с первого дня приема антибиотиков

\* Курс лечения из расчета 2-3 капсулы в день в течение 10 дней согласно инструкции по применению

\*\* Согласно инструкции по применению



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ,  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

зация температуры, купирование рвоты, диареи и др. симптомов);

- клиничко-лабораторные (стойкая нормализация гемограммы, копроцитограммы, отрицательные результаты при бактериологическом и ПЦР-обследовании).

В связи с тем, что санация от возбудителя, полная репарация кишечника и восстановление его нарушенных функций наступают значительно позже, чем исчезают клинические проявления болезни, целесообразно проводить динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими ОКИ.

Таким образом, острые кишечные инфекции требуют от врача особых подходов к диагностике, тактике ведения и терапии. При курации пациентов с острыми кишечными инфекциями следует учесть, что даже легкие формы приводят к существенным изменениям микробиоты ЖКТ у детей, что требует использования пробиотических препаратов не только в остром периоде заболевания, но и в периоде реконвалесценции. ■

## Литература

1. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь–июнь 2015. [www.rosпотребнадzor.ru](http://www.rosпотребнадzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=3919) (http://www.rosпотребнадzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\_details.php?ELEMENT\_ID=3919). Вход 10.08.2015.
2. Горелов А. В., Плоскирева А. А. и др. Заявка № 2012156024 на изобретение «Способ оценки тяжести острых кишечных инфекций у детей», 2014.
3. Горелов А. В., Милютин Л. Н., Усенко Д. В. Тактика комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. 2003; 2: 82–85.
4. Gorelick M. H., Shaw K. N., Murphy K. O. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children // Pediatrics. 1997; 99 (5), E6.
5. Kimberly Pringle et al. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea // Int J Emerg Med. 2011; 4: 58. Published online 2011 Sep 9.
6. Adam C. Levine et al. Prediction of Severe Disease in Children with Diarrhea in a Resource-Limited Setting // PLoS One. 2013; 8 (12): e82386. Published online 2013 Dec 3.
7. Горелов А. В., Милютин Л. Н., Усенко Д. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. М., 2006. 49 с.
8. Щербатов П. Л., Петухов В. А. Сравнительная эффективность энтеросорбентов при диарее у детей // Вопросы современной педиатрии. 2005; 4 (4): 86–90.
9. Горелов А. В., Плоскирева А. А., Тхакушинова Н. Х. Клиничко-вирусологическая оценка эффективности индуктора интерферона, содержащего антитела к гамма-интерферону в релиз-активной форме, в терапии острых вирусных кишечных инфекций // Инфекционные болезни. 2012; 10 (3): 3.
10. Левин Д. Ю., Кадура А. А. Эффективность использования препарата арбидол при ротавирусной инфекции у детей // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013; 3 (2): 188.
11. Литяева Л. А., Ковалева О. В., Якубович И. С. Особенности острых кишечных инфекций у детей в Оренбургской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013; 6: 39–42.
12. Горелов А. В., Феклисова Л. В., Плоскирева А. А. и др. Новые возможности в терапии острых кишечных инфекций у детей // Инфекционные болезни. 2012; 10 (1): 42–49.
13. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J. H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008. Vol. 46, Suppl. 2, 81–122.
14. Каджаева Э. Н., Усенко Д. В., Горелов А. В., Ардатская М. Д. Современные нитрофураны в лечении кишечных инфекций у детей // Фарматека. 2007; 13: 79–82.
15. Малеев В. В., Горелов А. В., Усенко Д. В., Кулешов К. И. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 1. С. 4.
16. Плоскирева А. А., Горелов А. В., Жучкова С. Н. и др. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей // Инфекционные болезни. 2012; 10 (1): 50–55.
17. Железова Л. И. Клиничко-лабораторные особенности микробиологических нарушений слизистой толстой кишки при острых кишечных инфекциях у детей. 2006.
18. Крамарь Л. В., Родионова Н. В., Арова А. А. Микробиологические особенности кишечного биоценоза детей первого года жизни при острых кишечных инфекциях // Фундаментальные исследования. 2014. № 2. С. 90–93.
19. Битиева П. Л. Оценка новых подходов к диагностике и терапии ротавирусной инфекции у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
20. Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V. et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD003048.
21. Kligler B., Cohrsen A. Probiotics // Am Fam Physician. 2008 Nov 1; 78 (9): 1073–1078.
22. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine — impact for probiotics // Ann Nutr Metab. 2010; 57 (suppl): 6–9. Rijkers G. T., Bengmark S., Enck P. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research // J Nutr. 2010; 140: S671–S676.
23. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Apr; 58 (4): 531–539.
24. Laparra J. M., Sanz Y. Comparison of in vitro models to study bacterial adhesion to the intestinal epithelium // Lett Appl Microbiol. 2009 Dec; 49 (6): 695–701.
25. Juntunen M., Kirjavainen P. V., Ouwehand A. C., Salminen S. J., Isolauri E. Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection // Clin Diagn Lab Immunol. 2001 Mar; 8 (2): 293–296.
26. Martins F. S., Silva A. A., Vieira A. T., Barbosa F. H., Arantes R. M., Teixeira M. M., Nicolli J. R. Comparative study of Bifidobacterium animalis, Escherichia coli, Lactobacillus casei and Saccharomyces boulardii probiotic properties // Arch. Microbiol. 2009, 191, 623–630.
27. Collado M. C., Meriluoto J., Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus // Lett. Appl. Microbiol. 2007, 45, 454–460.
28. Matsumoto M., Ohishi H., Benno Y. H<sup>+</sup>-ATPase activity in Bifidobacterium with special reference to acid tolerance // Int J Food Microbiol. 2004 May 15; 93 (1): 109–113.
29. Garrigues C., Stuer-Lauridsen B., Johansen E. Characterisation of Bifidobacterium animalissubsp. lactis BB-12 and other probiotic bacteria using genomics, transcriptomics and proteomics // Aust. J. Dairy Technol. 2005, 60, 84–92.
30. Amund O. D., Ouoba L. I., Sutherland J. P., Ghoddusi H. B. Assessing the effects of exposure to environmental stress on some functional properties of Bifidobacterium animalis ssp. Lactis // Benef Microbes. 2014 Dec; 5 (4): 461–469.
31. Saavedra J. M., Bauman N. A., Oung I., Perman J. A., Yolken R. H. Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus // Lancet. 1994, 344, 1046–1049.
32. Chatterjee S., Kar P., Das T., Ray S., Ganguly S., Rajendiran C., Mitra M. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5® and Bifidobacterium BB-12® for prevention of antibiotic-associated diarrhoea // JAPI. 2013, 61, 708–712.

# Особенности психосоматической адаптации детей в дошкольных учреждениях

Л. Г. Хачатрян\*,<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор  
М. С. Максимова\*\*

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

\*\* ГБУЗ ДГП № 120 ДЗМ, Москва

**Резюме.** Статья посвящена актуальной проблеме первичной адаптации детей в детских дошкольных учреждениях. На репрезентативной выборке верифицирована необходимость подготовки детей перед социализацией и показана высокая эффективность применения лекарственной терапии в решении этой проблемы.

**Ключевые слова:** психосоматическая адаптация, лекарственная терапия, дошкольный возраст.

**Abstract.** The article is devoted to an actual problem of primary adaptation of children in preschool institutions. On a representative sample, we verified the need of preparing children before the socialization, and effectiveness of drug therapy in the solution of this problem was shown.

**Keywords:** psychosomatic adaptation, drug therapy, preschool age.

В последнее время возрос интерес к проблеме адекватной социализации детей в детских дошкольных учреждениях [1–7]. С одной стороны, это связано со значительным увеличением числа соматических и неврологических проблем этого контингента детей по сравнению с «неорганизованными» детьми, а с другой — современные социальные и экономические условия вынуждают родителей прибегать к общественным формам воспитания уже на самых ранних этапах жизни ребенка [8–13].

Адаптация — это приспособление организма к новой обстановке, которая включает широкий спектр индивидуальных реакций, характер которых зависит от психофизиологических особенностей организма ребенка. Именно эти особенности определяют палитру психосоматических нарушений у детей — от банальных респираторных инфекций до серьезных неврологических дисфункций (тики, энурез, термоневроз) [4, 5, 8, 14–18]. В настоящее время задачей врачей и особенно педиатров амбулаторно-поликлинического звена является превентация этих изменений адекватной подготовки этой когорты детей. Проблема имеет также большое социально-экономическое значение, так как частые болезни детей и необходимость ухода за ними родителями негативно отражаются на производительности их труда и требуют выплат больничных листов.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находился 221 ребенок в возрасте от 3 до 6,5 лет — 57% мальчиков и 43% девочек. Диагностический дизайн включал в себя клиническую балльную оценку соматического и неврологического статуса, нейрофизиологическое исследование — электроэнцефалографию головного мозга (ЭЭГ), проведение теста психоэмоционального состояния (теста Люшера). Лабораторные исследования включали в себя клинический и иммунологический анализ крови (оценку гуморального и клеточного звена), мазки из зева на посев, консультацию невролога, ЛОР-врача, психолога, при необходимости иммунолога.

Все пациенты были разделены на 5 групп — 3 основные группы и 2 контрольные. Основные группы получали разные варианты коррекции: первая — Ликопид (1ОЛ), вторая — Фенибут (2ОФ), третья — Ликопид и Фенибут вместе (3ОЛФ). Дети из двух контрольных групп (73 ребенка) наблюдались без коррекции, при этом 40 из них (1КО группа) посещали детский сад (т.е. были организованы), а 33 ребенка (2КН) были «домашними». Все пациенты наблюдались в течение 6 месяцев (важнейшего периода первичной адаптации).

Препарат Фенибут состоит из двух активных веществ — аминифенилмасляной кислоты (производное фенилэтиламина — транквилизирующее действие) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (ноотропное действие). Вспомогательные вещества включают: лактозу, картофельный крахмал, поли-

винилпирролидон низкомолекулярный, стеариновый кальций (фирма «Олайнфарм»). Помимо латвийского производителя, существует еще четыре фирмы, производящие Фенибут, но мы в нашем исследовании применяли у детей препарат фирмы «Олайнфарм». Доза для детей с двух лет составляла от 0,25 до 0,37 г в сутки, курс 2 недели.

Препарат Ликопид — ГМДП (глюкозаминилмурамилдипептид) (фирма «Пептек») стимулирует функциональную (бактерицидную, цитотоксическую) активность фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов), усиливает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышает синтез специфических антител. Фармакологическое действие осуществляется посредством усиления выработки интерлейкинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-12), фактора некроза опухолей альфа, гамма-интерферона, колониестимулирующих факторов. Дозировка для детей с трех лет — 1 мг утром в течение 10 дней, 20 дней перерыв и еще 10 дней.

Для удобства анализа и достоверности статистической обработки были введены количественные шкалы оценки теста Люшера и клинико-анамнестических данных. В клинике анализировались социально-семейный анамнез, перинатальный фон, соматическое и неврологическое здоровье, частота заболеваемости (часто, редко, очень редко). За наличие каждого неблагоприятного признака и в зависимости от степени его проявления дети получали от 0 до 1 балла, т.е. 0 баллов имели благополучные и здоровые пациенты, а 5 — самые дис-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
ashdin@mail.ru

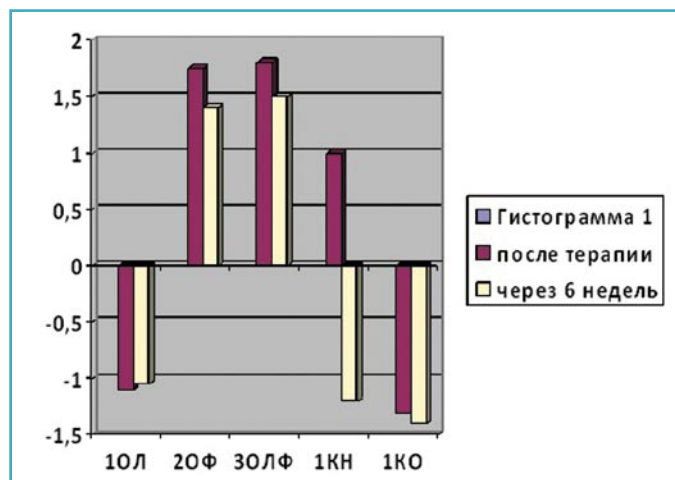


Рис. 1. Динамика эффективности коррекции по показателям теста Люшера (в количестве раз по сравнению с исходными данными)

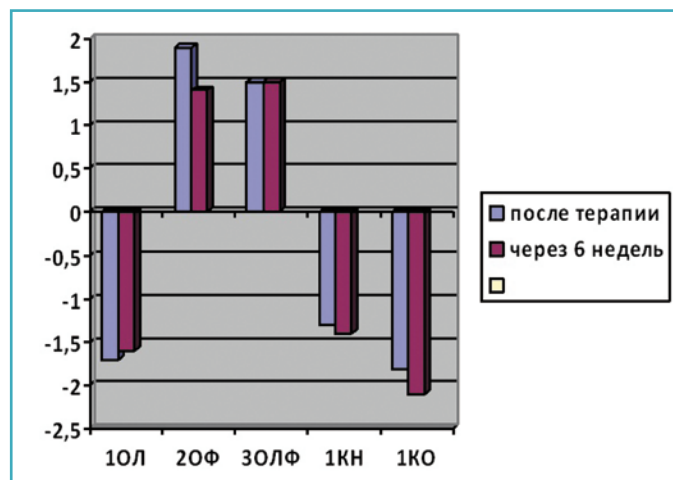


Рис. 2. Динамика эффективности разных типов коррекции (в количестве раз) по сравнению с исходными данными (- ухудшение; + улучшение)

Распределение 221 ребенка на группы

Таблица 1

|        | Основная группа:<br>все дети посещали ДДУ | Контрольная группа                                           |
|--------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Первая | Получали Ликопид — 46 детей               | «Неорганизованные»: не посещали ДДУ без терапии — 33 ребенка |
| Вторая | Получали Фенибут — 50 пациентов           | «Организованная»: посещали ДДУ без терапии — 40 детей        |
| Третья | Получали Фенибут + Ликопид — 52 ребенка   | —                                                            |

функциональные и депривированные. Количественный подсчет теста Люшера позволил оценить его в баллах, где определенные предпочтения цвета имели определенный балл. Это позволило объективно верифицировать эмоционально-волевой и психофизиологический уровень каждого ребенка в динамике. Чем больше баллов получали дети по тесту Люшера, тем выраженнее были нарушения психоадаптивного состояния, т.е. 4 балла — это был оптимум, а 16 — негативный максимум.

### Результаты исследования

Все пациенты наблюдались в поликлинике по месту жительства и были оценены как здоровые (группа здоровья 1 и 2А). Дети основной группы были разделены на подгруппы случайным

способом с проспективным наблюдением в течение 6 месяцев. Первоначальная клиническая оценка определила балльное соответствие у детей: 1ОЛ =  $1,53 \pm 0,9$ ; 2ОФ =  $1,33 \pm 0,8$ ; 3ОЛФ =  $1,37 \pm 0,84$  балла, а у пациентов контрольной группы — 1КО =  $0,98 \pm 0,42$ ; 2КН =  $1,35 \pm 0,78$ . Достоверной разницы между группами не выявлялось, что подтверждало в целом их идентичность и нормальное состояние здоровья наблюдаемых детей. Однако при психологическом тестировании выявлялось нарушение эмоциональной сферы и мотивации, а также процессов физиологической компенсации в стрессорных ситуациях. Количественная оценка пациентов по группам продемонстрировала следующие показатели: лишь у 8 пациентов (3,6%) отмечался тест

в 4,5 балла (норма). Средние показатели составляли в 1ОЛ —  $9,67 \pm 1,2$ ; во 2ОФ —  $9,91 \pm 2,3$ ; в 3ОЛФ —  $10,1 \pm 2,6$ , а в контрольных =  $8,2 \pm 3,7$  (1 КН) и  $9,93 \pm 2,9$  (1КО). По данным ЭЭГ у 38 пациентов (17,2%) отмечалась дезорганизация биоэлектрической активности головного мозга и ирритативные нарушения подкорково-стволовых структур.

Лабораторные иммунологические тесты выявили следующие нарушения гуморального и клеточного звена: незначительное снижение уровня иммуноглобулина А у 24 пациентов (11%), повышение уровня иммуноглобулина G у 17 детей (7,7%) и повышение иммуноглобулина Е (без клинических проявлений у 9 пациентов (4,1%)). У всех наблюдаемых нами детей иммуноглобулин М был в пределах возрастных показателей. В клеточном звене выявлялось нарушение соотношения разных типов Т-лимфоцитов у 41 пациента (19%) и изменение у 16 (7,2%) количества В-лимфоцитов (до  $0,09$  на  $10 \times 9/л$ ) при референсном значении  $0,1-0,5$ .

В соответствии с данными табл. 2 и рис. 1 видно, что наилучшую адаптацию имели дети, получавшие Фенибут или Фенибут вместе с Ликопидом. У детей

Динамика балльной оценки клиники и теста Люшера на фоне разных терапевтических режимов через 2 недели и через 6 недель после терапии

Таблица 2

| Группы                               | До                                          | Через 2 недели    | Через 6 недель   | До                                              | Через 2 недели   | Через 6 недель    |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------------------------------------|------------------|-------------------|
|                                      | Оценка клиники (0–5 баллов), норма — до 1,5 |                   |                  | Оценка теста Люшера (4–16 баллов), норма — до 6 |                  |                   |
| Группа, принимающая Ликопид          | $1,93 \pm 0,9$                              | $2,61 \pm 0,4^*$  | $2,44 \pm 0,7^*$ | $9,67 \pm 1,2$                                  | $10,8 \pm 2,7$   | $10,2 \pm 3,4$    |
| Группа, принимающая Фенибут          | $1,33 \pm 0,8$                              | $0,71 \pm 0,23^*$ | $0,94 \pm 0,3$   | $9,91 \pm 2,3$                                  | $5,66 \pm 1,2^*$ | $7,34 \pm 1,8$    |
| Группа на смешанной коррекции        | $1,37 \pm 0,84$                             | $0,93 \pm 0,36^*$ | $0,91 \pm 0,8$   | $10,1 \pm 2,6$                                  | $5,51 \pm 0,9^*$ | $6,8 \pm 2,2^*$   |
| Контроль без посещения детского сада | $0,98 \pm 0,42$                             | $1,3 \pm 0,53$    | $1,4 \pm 0,7$    | $8,2 \pm 3,7$                                   | $8,8 \pm 2,1$    | $9,4 \pm 2,3$     |
| Контроль с посещением детского сада  | $1,35 \pm 0,78$                             | $2,5 \pm 0,9^*$   | $2,8 \pm 0,9^*$  | $9,93 \pm 2,9$                                  | $12,8 \pm 1,8$   | $13,5 \pm 2,21^*$ |

Примечание. \* Достоверность ( $p < 0,05$  между показателями до терапии и после).

этих групп показатели неврологического и соматического статуса не только не ухудшались в процессе социализации в ДДУ (детское дошкольное учреждение), но и имели тенденцию к улучшению в 1,9 раза в 2ОФ и 1,5 раза в 3ОФЛ за счет нивелирования невротических проявлений и декремации частоты заболеваемости. Клиническая картина прямо коррелировала с показателями теста Люшера, и эти дети продемонстрировали положительную динамику в виде улучшения в эмоционально сфере, мотивации и физиологической компенсации в 1,75 и 1,8 раза. Что касается дошкольников, которые получали монокоррекцию Ликопидом, то их показатели ухудшились в процессе адаптации к детскому саду и приближались к таковым у контрольной группы неорганизованных детей.

Наихудшие результаты мы отметили у детей, которые социализировались без медикаментозной поддержки. У них балльные показатели клиники и теста Люшера усугубились в 1,8 и 1,3 раза по сравнению с первоначальными данными. Динамический контроль этих детей через 6 недель от начала наблюдения выявил дальнейшее ухудшение показателей соматического и неврологического статуса (частые заболевания, дисфункции желудочно-кишечного тракта, нарушение аппетита и сна, фобии и тревожность, невротические проявления) более чем в 2 раза и показатели теста Люшера в 1,4 раза (рис. 1).

Что касается пациентов первой контрольной группы (1КН), то их показатели были стационарны и достоверно не отличались от исходных.

При динамическом наблюдении мы выявили интересный факт, что у детей, получавших сочетанную коррекцию Фенибутом и Ликопидом, отмечался более длительный положительный эффект, чем просто при монотерапии Фенибутом (табл. 2).

Что касается лабораторных данных, то отмечалось повышение показателей IgG, IgA и фагоцитарного индекса активности гранулоцитов у пациентов первой и третьей основных групп, получавших Ликопид. Уровень IgG составлял в среднем в этих группах  $11,2 \pm 0,8$  и  $10,6 \pm 1,3$ , а иммуноглобулин А  $0,9 \pm 0,14$  и  $0,86 \pm 0,2$ . У пациентов второй основной (на Фенибуте) и первой контрольной групп (не посещающих ДДУ) достоверных изменений иммунологии по сравнению с исходными данными не отмечалось. Наихудшие показатели клеточного и гуморального звена продемонстрировали в динамике дети без коррекции, посещаю-

| Частота заболеваемости в разных группах при динамическом наблюдении в течение 6 месяцев |               |               |                |               |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| Характер коррекции                                                                      | 1ОЛ<br>n = 46 | 1ОФ<br>n = 50 | 1ОФЛ<br>n = 52 | 1КН<br>n = 33 | 1КО<br>n = 40 |
| Частота заболевания (количество раз)                                                    | 7,6 ± 1,2     | 6,8 ± 0,5     | 5,2 ± 0,9      | 8,2 ± 1,4     | 11,6 ± 2,8    |

щие детский сад. Иммунологический контроль выявил (через 6 недель) снижение IgA ( $0,43 \pm 0,08$  г/л), повышение IgG ( $13,6 \pm 2,1$ ) и IgE ( $24,8 \pm 2,6$ ) при средненормативных показателях IgM. В клеточном иммунитете отмечалось незначительное повышение уровня CD3+ и снижение индекса фагоцитоза, в среднем до  $76 \pm 2,3$  (при норме 80–100). Все эти изменения обуславливали высокий уровень заболеваемости этих детей. Первый эпизод болезни наступал у них на  $4,2 \pm 1,1$  дня адаптации, а за 6 месяцев наблюдения было зафиксировано  $11,6 \pm 2,8$  случаев заболевания (чаще вирусными инфекциями), т. е. в среднем 2 раза в месяц. Оценка частоты заболеваний в других группах (табл. 3) показала, что самый низкий уровень отмечался у детей из группы, получавших коррекцию Фенибутом и Ликопидом вместе ( $5,2 \pm 0,9$ ).

В процессе исследования выяснилось, что динамика иммунологических показателей не всегда коррелировала с частотой заболеваемости у детей (в группе, принимающей Фенибут), но обуславливала длительность заболевания. Так, дети, получавшие Ликопид, реконвалесцировали в среднем в 2 раза быстрее по сравнению с контрольной. Важность фактора стресса при первичной адаптации у детей верифицировалась не только всем вышеизложенным, но и наблюдением наихудших результатов (практически в каждой группе) у детей, чьи матери работали полный день и часто имели ненормированный график работы.

### Заключение

На репрезентативной группе пациентов (221 ребенок в возрасте от 3 до 6,5 лет) впервые было верифицировано доминирование эмоционально-психологического фактора над иммунологическим при их первичной адаптации в детские дошкольные учреждения. В процессе рандомизированного проспективного исследования с применением разных типов коррекции была доказана высокая эффективности совместного приема Фенибута и Ликопида. Показано, что такой подход позволяет снизить частоту заболевания в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой, обеспечить психологический и эмоциональный ком-

форт ребенка, предотвратить невротические реакции, которые чаще всего дебютируют в этом возрасте.

Полученные результаты имеют большое практическое значение. Внедрение этой коррекции в амбулаторно-поликлиническую службу позволит не только снизить частоту заболеваемости детей при первичной социализации, но и повысить качество жизни их семей. ■

### Литература

1. Абабков В.А., Перре М. Адаптация к стрессу. СПб: Речь, 2010.
2. Алексеева Е.Е. Проблемы адаптации родителей и детей к детскому саду // Дошкольная педагогика. 2007. № 2.
3. Балашова Е.Ю. Успешность обучения школьников в современных условиях // Педагогика и психология. 2008. № 10.
4. Волков Б.С., Волкова Н.В. Психология общения в детском возрасте. М.: Педобщество, 2007.
5. Кокс Т. Стресс. М.: Медицина, 2011.
6. Паршукова С.В. Влияние характера внутрисемейных отношений на социально-психологическую адаптацию детей раннего возраста к условиям дошкольного образовательного учреждения (ДОО). Автореферат канд. дис. психол. наук. Ярославль, 2007.
7. LeGear et al. A window of opportunity? Motor skills and perceptions of competence of children in Kindergarten // International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2012, 9: 29, 1–5.
8. Аксарина М.Н. Воспитание детей раннего возраста. М.: Медицина, 2007. 64 с.
9. Белкина Л.В. Адаптация детей раннего возраста к условиям ДОО. Воронеж: Учитель, 2006.
10. Заводчикова О.Г. Адаптация ребенка в детском саду: взаимодействие дошкольного образовательного учреждения и семьи. М.: Просвещение, 2007.
11. Лисина М.И. Формирование личности ребенка в общении. В кн.: Психология дошкольника. Хрестоматия. М.: Академия, 2007.
12. Печора К.Л., Пантюхина Г.В. Дети раннего возраста в дошкольных учреждениях. М.: Владос, 2007.
13. A double-blind, Placebo-Controlled Study of Atomoxetine in Young Children With ADHD // Pediatrics. 2011; 127 (4): 862–868.
14. Арнаутова Е.П. Планируем работу ДОО с семьей // Управление ДОО. 2012. № 3.
15. Брайт Джонс. Стресс. Мифы, теории, исследования. СПб: Прайм-Еврознак, 2003.
16. Nih Public Access Jennifer M., Nancy L. McElwain, Nicole Lasky. Presence and Quality of Kindergarten Children's Friendships: Concurrent and Longitudinal Associations with Child Adjustment in the Early School Years // Infant Child Dev. 2011; 20 (4): 365–386.
17. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Preschool-aged Iranian Children // Iran J Pediatr. 2011; Vol. 21, № 4, p. 467–472.
18. Social Competence and Behavior Problems in Preschool // Iran J Psychiatry. 2012; 7: 126–134.

# Детский церебральный паралич и эпилепсия: эпидемиология и этиология

В. М. Студеникин<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

А. А. Букш

Л. М. Кузенкова, доктор медицинских наук, профессор

А. Л. Куренков, доктор медицинских наук

ФГАУ НЦЗД МЗ РФ, Москва

**Резюме.** Рассматриваются данные отечественной и зарубежной литературы о распространенности и этиологии церебрального паралича и эпилепсии у детей (по отдельности и сочетанно). Рассматривается роль различных этиологических факторов, значение генетических факторов и метаболических причин формирования хронической церебральной патологии.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, эпилепсия, эпидемиология, этиология, недоношенность, патология беременности, родовая травма.

**Abstract.** The authors consider the data from domestic and foreign literature concerning epidemiology and etiology of cerebral palsy and epilepsy in pediatric patients (separately and in combination). The role of etiological factors, impact of genetic factors and metabolic causes resulting in chronic cerebral pathology formation is considered.

**Keywords:** cerebral palsy, epilepsy, epidemiology, etiology, prematurity, gestational pathology, birth trauma.

**Д**етский церебральный паралич (ДЦП) и эпилепсия — важнейшие нозологические группы в детской неврологии [1]. Оба упомянутых вида патологии центральной нервной системы (ЦНС) приводят к инвалидности пациентов педиатрического возраста (до 18 лет) [2]. Еще шесть десятилетий назад В. Н. Kirkman (1956) отметил прогностическую неблагоприятность сочетания ДЦП с эпилепсией [3].

По данным С. Ф. Курдыбайло (2010), в настоящее время в РФ распространенность ДЦП достигает 9 случаев на 1000 детей, что примерно в 2 раза превышает аналогичный показатель в европейских странах (4–5 случаев на 1000); в Швеции и Австралии ДЦП регистрируется на уровне 2,3 случая на 1000 детей [4]. В свою очередь, распространенность эпилепсии в общей популяции варьирует от 4 до 10 случаев на 1000 населения, а среди детей составляет до 4–5% (то есть оказывается на порядок выше) [5]. Таким образом, распространенность ДЦП и эпилепсии в детской популяции вполне сопоставимы между собой.

N. J. Spencer и соавт. (2015) представили данные об ассоциации с неблагоприятными социально-экономическими последствиями хронических инвалиди-

зирующих нарушений здоровья в детском возрасте в высокоразвитых странах (систематический обзор и метаанализ) [6]. Для ДЦП коэффициент вероятности (OR) составил 1,42 (95% доверительный интервал 1,26–1,91), а для эпилепсии 1,38 (95% доверительный интервал 1,20–1,59), что подтверждает негативные социальные последствия ДЦП и эпилепсии у детей в странах с высокими доходами населения [6].

Одновременное наличие у детей ДЦП и эпилепсии усугубляет прогноз по обоим нозологическим группам патологии, препятствует адекватной терапии и реабилитационному процессу, а также способствует снижению качества жизни таких пациентов. Не случайно Е. Gajewska и соавт. (2014) подчеркивают существование взаимосвязи между ручными умениями, функциями грубой моторики и интеллектуальных способностей у детей с ДЦП и эпилепсией [7].

Одной из частных проблем при сочетании ДЦП с эпилепсией является остеопороз и другие нарушения минеральной плотности костей. По мнению Е. Aronson и S. B. Stevenson (2012), это объясняется ограниченной двигательной способностью и относительной мышечно-скелетной несостоятельностью у детей с описываемыми видами хронической сочетанной патологии [8]. Другой причиной является непосредственный деминерализирующий эффект многих антиэпилептических препаратов в отношении костной ткани [9].

В ходе обследования 113 пациентов с использованием метода 2-энергетической рентгенологической абсорбциометрии G. Coppola и соавт. (2012) выявили существенное снижение значений z-шкалы минеральной плотности костей у пациентов с ДЦП, эпилепсией и задержкой интеллектуального развития (у 70,2% пациентов против 42,5% у пациентов с ДЦП и интеллектуальной недостаточностью, а также против 11,5% — только с эпилепсией) [10]. При этом наличие тетрапареза и выраженного интеллектуального дефицита достоверно коррелировало с выявленными нарушениями минеральной плотности костей ( $p = 0,003$ ) [10]. Примечательно, что S. Patichet и соавт. (2015) среди 30 пациентов (возраст 3–18 лет) с эпилепсией обнаружили недостаточность витамина D и нарушение минеральной плотности кости у 3 (10%) детей с сопутствующим ДЦП [9].

Хотя эпилепсия при ДЦП не является редкостью, достоверных данных о частоте встречаемости сочетания этих хронических болезней до недавнего времени не существовало. P. Singhi и соавт. (2003) считают, что эпилепсия при ДЦП наблюдается примерно в трети случаев; при этом она зачастую оказывается тяжелой и плохо поддается терапии (особенно у детей с интеллектуальной недостаточностью) [11]. К такому заключению авторы приходят, основываясь на результатах выполненного проспективного обследо-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
studenikin@nczd.ru

дования 452 детей (возраст 1–14 лет) с ДЦП (используемые методы: физикальный и неврологический осмотр, детальный сбор анамнеза, электроэнцефалография, компьютерная томография, оценка социального коэффициента по шкале социальной зрелости Vineland) [11]. Из 452 пациентов активная эпилепсия была выявлена в 160 случаях (35,4%), а с максимальной частотой эпилепсия отмечалась при спастической гемиплегии (66%), с несколько меньшей — при квадриплегии (42,6%) и диплегии (15,8%) [11].

Е. Andell и соавт. (2015), изучавшие распространенность не провоцированных (не фебрильных) судорог и сопутствующих расстройств неврологических функций/нарушений развития у детей к моменту дебюта эпилептических приступов, указывают, что частота выявления указанных феноменов среди 766 пациентов в возрасте 0–18 лет составила от 30 до 204 случаев на 100 тысяч человеколет, в среднем — 67 случаев на 100 тысяч человеколет (данные исследования SIRE) [12]. При этом шведские исследователи подчеркивают, что ДЦП встречался наиболее часто среди детей 5-летнего возраста [12]. На протяжении 6-месячного катамнеза после дебюта эпилепсии ДЦП чаще наличествовал у пациентов с рецидивирующими приступами [12].

По данным М. L. Bandino и соавт. (2014), среди 818 пациентов (средний возраст 13,7 года), отдохавших в летнем лагере для детей с нарушениями развития, у 32,3% отмечалась эпилепсия (у 46,6% из них имелся ДЦП) [13]. При этом частота приступов у них составляла не менее 1 эпизода в неделю в 21,2% случаев, не менее 1 раза в день — в 13,3% случаев (анамнестические указания на развитие эпилептического статуса отмечены у 34,8% пациентов) [13].

Наибольший интерес в плане эпидемиологии ДЦП в сочетании с эпилепсией представляет работа Е. Sellier и соавт. (2012), в которой проанализированы данные о 9654 детях с ДЦП, рожденных в период 1976–1998 гг. и занесенных в 17 европейских регистров, принадлежащих к сети SCPE (Surveillance of Cerebral palsy in Europe — Контроль за ДЦП в Европе) [14]. У 3424 (35%) детей отмечались анамнестические указания на наличие эпилепсии; к моменту регистрации 72% из них получали антиэпилептические препараты [15]. Встречаемость ДЦП с эпилепсией составила 0,69 (99% доверительный интервал 0,66–0,72) на 1000 живорожденных;

в период с 1976 г. по 1983 г. она возросла в виде квадратичного тренда (впоследствии снизилась). Из особенностей неонатального периода, независимо ассоциированных с эпилепсией, отмечались наличие церебральных мальформаций или синдромов, доношенность или умеренная недоношенность по сравнению с глубоко недоношенными новорожденными, признаки перинатального дистресса (включая неонатальные судороги), искусственная вентиляция легких в периоде новорожденности, а также перевод в отделение выхаживания новорожденных [14].

Другие исследования, посвященные различным аспектам сочетания ДЦП с эпилепсией, были представлены в публикациях Н. Н. Омельченко (2010), Т. Т. Батышевой (2011), Н. Н. Савельевой (2011), О. В. Быковой и соавт. (2012), В. А. Калининым (2014), В. И. Гузевой и О. В. Барловой (2014), М. Knezevic-Pogancev (2010), N. Zelnik и соавт. (2010), С. S. Wu и соавт. (2013), Н. N. El-Tallawy и соавт. (2014) [15–24].

В систематическом обзоре S. McIntyre и соавт. (2013), посвященном факторам риска ДЦП у доношенных детей в развитых странах, представлены не менее 10 факторов риска (некоторые являются потенциально предотвратимыми): аномалии плаценты, большие и малые дефекты при рождении, низкая масса тела при рождении, аспирация мекония, инструментальное/неотложное кесарево сечение, родовая асфиксия, неонатальные судороги, респираторный дистресс-синдром, гипогликемия, а также неонатальные инфекции [25].

Патология периода гестации («акушерские побочные эффекты») непосредственно сопряжена с повышенным риском развития ДЦП [26]. Так, в целом ряде работ различные авторы выделяют этиопатогенетические факторы ДЦП, ассоциированные с беременностью и родовым периодом: J. R. Mann и соавт. (2009) — инфекции мочеполового тракта у матери, T. Yamada и соавт. (2012) — разрыв плаценты, J. H. Ellenberg и K. B. Nelson (2013) — родовую асфиксию, K. M. Strand и соавт. (2013) — преэклампсию [27–30].

Традиционным фактором, ассоциированным с ДЦП, является недоношенность (преждевременные роды). Гестационный возраст < 37 недель при рождении среди пациентов с церебральным параличом отмечается более чем в 30% случаев (среди детей без ДЦП — не более 8–10%) [31]. Риск ДЦП корре-

лирует не только с гестационным возрастом, но и с массой тела. Так, у 12,1% детей с низкой массой тела при рождении впоследствии формируется ДЦП, а частота выявления ДЦП среди детей с массой тела при рождении 500–1499 г в 36,7 раза выше, чем у родившихся с весом > 2500 г; среди детей с массой тела при рождении 1500–2499 г ДЦП встречается в 11,3 раза чаще [32]. Переношенность (гестационный возраст > 41 недели) также рассматривается в качестве фактора риска ДЦП вследствие повышенной вероятности родовой травмы при естественном родоразрешении, а также состояния продолжительной гипоксии и вероятности аспирации мекония [33].

Среди ante- и перинатальных инфекционных факторов по формированию различных форм ДЦП у доношенных младенцев K. Ahlin и соавт. (2013) рассматривают не менее 26 факторов риска, среди которых наиболее значимыми и встречающимися при всех формах болезни (мультивариантный анализ) оказались масса тела при рождении (коэффициент несогласия 0,54, 95% доверительный интервал 0,39–0,74), отсутствие проживающего с ребенком отца (коэффициент несогласия 2,58, 95% доверительный интервал 1,11–5,97), пребывание в отделении интенсивной терапии новорожденных (коэффициент несогласия 4,43, 95% доверительный интервал 3,03–6,47), масса тела матери к 34-й неделе гестации (коэффициент несогласия 1,02, 95% доверительный интервал 1,00–1,03), а также наличие так называемой «неонатальной энцефалопатии» (коэффициент несогласия 69,2, 95% доверительный интервал 9,36–511,89) [34].

До 50% случаев ДЦП не имеют точно установленной этиологии, хотя сами этиологические факторы болезни сравнительно многочисленны (пренатальные или антенатальные, интранатальные, постнатальные — в зависимости от периода неблагоприятного воздействия на ЦНС) [34–36]. Этиологические факторы риска по ДЦП подразделяют на врожденные (нарушения развития, мальформации/аномалии, синдромальные состояния и др.) или приобретенные (гипоксия, ишемия, травмы, TORCH-инфекции и т. д.) [23, 36, 37].

Рассматриваются следующие антенатальные факторы ДЦП (нарушения физиологического течения беременности на различных ее сроках: угроза прерывания, маточные кровотечения, нарушения плацентарного кровообращения,

токсикозы, нефропатия, неукротимая рвота, предлежание и/или отслойка плаценты, инфекции мочеполовой системы, хроническая внутриутробная гипоксия и др.; осложнения в родах: слабость родовой деятельности, затяжные и/или стремительные роды, ягодичное предлежание плода, длительный безводный промежуток и продолжительный период стояния головки плода в родовых путях [26, 38]. Риск ДЦП у детей возрастает (до 40%) при наличии у матерей представительной группы острых или хронических экстрагенитальных заболеваний (пороки сердца, артериальная гипертензия, анемия, сахарный диабет, ожирение и др.) [26]. Другими факторами антенатального риска являются травмы (физические) в период гестации, профессиональные вредности у матери, потребление алкоголя и/или наркотических средств, прием фармакологических препаратов во время беременности, стрессы и психологический дискомфорт [38].

Ж.Хуе и соавт. (2013) среди основных материнских факторов риска ДЦП (в период беременности), выявленных в ходе мультивариантного анализа, выделяют следующие: возраст матери  $\geq 35$  лет (коэффициент несогласия 4,172, 95% доверительный интервал 1,670–10,426,  $p < 0,05$ ), применение фармакологических средств на ранних этапах гестации (коэффициент несогласия 3,974, 95% доверительный интервал 2,217–7,123,  $p < 0,05$ ), неблагоприятное окружение (коэффициент несогласия 3,299, 95% доверительный интервал 1,058–10,289,  $p < 0,05$ ), рецидивирующие вагинальные кровотечения (коэффициент несогласия 4,736, 95% доверительный интервал 1,792–12,517,  $p < 0,05$ ), инфекционные заболевания (коэффициент несогласия 1,238, 95% доверительный интервал,  $p > 0,05$ ), гестационная артериальная гипертензия (коэффициент несогласия 4,096, 95% доверительный интервал 1,792–12,517,  $p < 0,05$ ), потребление мяса (коэффициент несогласия 1,436, 95% доверительный интервал 0,382–5,393,  $p > 0,05$ ), курение в семье (коэффициент несогласия 2,376, 95% доверительный интервал 0,801–7,049,  $p > 0,05$ ), многоплодная беременность (коэффициент несогласия 8,402, 95% доверительный интервал 2,386–29,584,  $p < 0,05$ ) [39].

Заболеваемость ДЦП при многоплодной беременности в 6–7 раз превышает таковую при одноплодной гестации, достигая в среднем 8–9 случаев на 1000 новорожденных. По данным

зарубежных исследователей, при рождении тройни ожидаемая частота ДЦП составляет 28 случаев на 1000 живорожденных [40].

Среди интранатальных факторов ДЦП первоочередное значение придается тазовому предлежанию плода, внутриродовой асфиксии, родовой травме, затяжному течению родового периода, родовой горячке [32, 38, 41]. Постнатальные факторы ДЦП являются инфекционными, гипоксическими/ишемическими и травматическими [23, 35, 39].

Немалое значение в формировании ДЦП играют врожденные аномалии развития ЦНС, возникшие в периоде эмбрионального или фетального развития (порэнцефалия, гидроанэнцефалия, мультиокулярная кистозная энцефалопатия, проэнцефалия, аринэнцефалия, голопроэнцефалия, септооптическая дисплазия, кольпоцефалия, агенезия мозолистого тела, микроцефалия генетическая и вторичная, истинная мегалэнцефалия, гемимегалэнцефалия, мальформации коры головного мозга — полимикрогирия, агирия и пахигирия; шизэнцефалия, агенезия червя или полушарий мозжечка, гидроцефалия врожденная и др.) [42, 43]. Кроме того, в качестве причин формирования ДЦП нередко рассматриваются инфекции (нейроинфекции, внутриутробные инфекции, неонатальный сепсис), внутричерепные кровоизлияния, инсульты (фетальные, перинатальные, неонатальные), а также генетические факторы.

В соответствии с новой этиопатогенетической концепцией, ДЦП в ряде случаев генетически опосредован (менделевское наследование или результат экспрессии отдельных изолированных генов) [44, 45]. Предполагается, что у значительной части пациентов с ДЦП имеется предрасположенность к аплазии/гипоплазии нервной ткани, а не прямые генетические факторы могут играть важную роль в предрасположенности к церебральному параличу перинатального и/или постнатального дебюта. Выявлена генетическая гетерогенность, аутомомно-рецессивный и доминантный типы наследования болезни. Не исключается также возможность существования X-сцепленных форм ДЦП.

М. Е. О'Callaghan и соавт. (2009) представили первый систематический обзор, посвященный геномным основам ДЦП [44]. В нем указывается, что ДЦП ассоциирован с целым рядом кандидатных генов. Суммируя данные об одонуклеотидных последователь-

ностях (ОНП), имеющих отношение к ДЦП, авторы выделяют четыре категории кандидатных генов: 1) тромбофильные, 2) цитокиновые, 3) ассоциированные с алипопротеином Е и 4) другие ОНП, связанные с физиологией/патофизиологией сердечно-сосудистой системы и функциями иммунной системы. Среди наиболее вероятных кандидатных генов ДЦП авторы перечисляют следующие: фактор V Лейдена, метилентетрагидрофолатредуктазу, лимфотоксин- $\alpha$ , фактор некроза опухолей- $\alpha$ , eNOS и манноза-связывающийся лектин [45].

B. Resch и W. D. Müller (2010) считают, что полиморфизм ИЛ-6–174 СС связан с хориоамнионитом и ДЦП [46]. Y. W. Wu и соавт. (2011) и D. Wu и соавт. (2011) представили работы, в которых рассматриваются кандидатные гены применительно к риску формирования ДЦП (популяционное исследование) и ассоциации генетических полиморфизмов с церебральным параличом (данные метаанализа) [47, 48].

При анализе генетических аспектов ДЦП Е. Mercuri (2012) уделяет внимание тромбофильным генетическим факторам, L. Arenas-Sordo Mde и соавт. (2012) — фактору V Лейдена, E. Lien и соавт. (2013) и М. О'Callaghan (2013) — полиморфизмам аполипопротеина Е [49–52].

М. Djukic и соавт. (2009) указывают на генетическую подверженность воздействию вирусов на плод, способствующую повышенному риску развития ДЦП (на основании изучения генных полиморфизмов цитокинов — toll-подобного рецептора-4 Asp299 Gly, ИЛ-6G–174C, ИЛ-4C–589T) [53].

Среди факторов, ассоциированных с развитием эпилепсии и неблагоприятным ее прогнозом при ДЦП, G. G. Mert и соавт. (2011), обследовавшие 42 ребенка (группа 1) с церебральным параличом и 56 пациентов с эпилепсией (группа 2), выделяют следующие (данные унивариантного анализа): неонатальные судороги, патологические (эпилептиформные) изменения при ЭЭГ-исследовании, полиатерия, а также потребность в продолжительном приеме антиэпилептических средств [54]. Кроме того, при проведении логистического регрессионного анализа обнаружено, что неонатальные судороги, семейный анамнез, свидетельствующий о наличии эпилепсии у членов семьи пациента, и умственная отсталость являются важными и независимыми предикторами развития эпилепсии при ДЦП [54].

Судороги в периоде новорожденности являются одной из причин формиро-

вания ДЦП и/или эпилепсии. В ходе ретроспективного анализа историй болезни 120 доношенных детей, у которых отмечались неонатальные судороги, J. Garfinkle и M. I. Shevell (2011) выявили 37 пациентов (31%) с ДЦП с эпилепсией и 38 детей (32%) с эпилепсией [55].

Недоношенность также является одним из факторов, определяющих возникновение эпилепсии у детей [56]. В своем подавляющем большинстве факторы, ассоциированные с формированием ДЦП, экстраполируются на развитие эпилепсии в детском возрасте [57]. При этом речь может идти как о каждом из этих заболеваний в отдельности, так и об их сочетании.

Сравнительно «экзотическими» (необычными) причинами формирования ДЦП + эпилепсии можно считать такие факторы, как ожирение во время беременности, — M. D. Crisham Janik и соавт. (2013), C. Pan и соавт. (2014), а также назначение антибиотиков будущим матерям во время беременности — W. H. Meegaus и соавт. (2015) [58–60].

В качестве редкой клинической ситуации следует рассматривать случаи сочетания ДЦП с эпилепсией и тяжелой интеллектуальной недостаточностью у пациентов с синдромом микродупликации 3q29, представленные A. Fernandez-Jaen и соавт. (2014) [61]. Столь же редкими являются медленные псевдопериодические латерализованные эпилептиформные разряды при бессудорожном эпилептическом статусе на фоне ДЦП, впервые описанные Y. Z. Imam и соавт. (2014) [62]. По мнению B. Neville (2010), более вероятно эпилепсия при гемиплегической форме ДЦП, сформировавшейся после перинатального артериального инсульта [63].

В последние годы все большее внимание уделяется проблеме наследственных метаболических эпилепсий [64]. Так, S. Rahman (2015) отмечает роль митохондриальной патологии в развитии эпилепсии и эпилептического статуса [65]. S. Mohamed и соавт. (2015) подчеркивают роль пероксисомных болезней, некетотической гиперглициемии, болезни Менкеса, нейронального цероидного липофусциноза, биотинидазной недостаточности и других нейрометаболических нарушений в качестве основной причины формирования эпилепсии у детей в раннем возрасте [66]. В исследовании, представленном S. Mercimel-Mahmutoglu и соавт. (2015), расстройства движения и эпилепсия вызывались наследственной патологией нейротрансмиттеров (нарушения метаболизма дигидроптеридинредуктазы, 6-пирувоил-тетрагидроптеринсинтазы,

гуанозинтрифосфат циклогидролазы I, гирозингидроксилазы, а также пиридоксинзависимая эпилепсия вследствие мутаций в гене ALDH7A1 и пиридоксамин-5-фосфатоксидазная недостаточность) [67].

Таким образом, существует значительная полиэтиологическая разнородность причин, приводящих к ДЦП и/или эпилепсии, но в подавляющем большинстве эти факторы могут рассматриваться в качестве единых для обеих групп патологии. Это обстоятельство частично подтверждается данными систематических обзоров и метаанализа этиологических факторов при одновременном сосуществовании ДЦП с эпилепсией. ■

## Литература

1. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей / Пер. с англ. Проценко Т. С., Барашкова С. В., под общ. ред. Скоромца А. А. Т. 1. М: БИНОМ-Издательство Панфилова, 2013. 568 с.
2. Colver A., Fairhurst C., Pharaoh P. O. Cerebral palsy // Lancet. 2014; 383 (9924): 1240–1249.
3. Kirkman B. H. Epilepsy and cerebral palsy // Arch Dis Child. 1956; 31 (155): 1–7.
4. Курдыбайло С. Ф. Клинико-функциональная характеристика детского церебрального паралича. Гл. 4 в части III в кн.: Физическая реабилитация инвалидов с поражением опорно-двигательной системы / Под ред. Евсеева С. П. и Курдыбайло С. Ф. М.: Советский спорт. 2010. 199–200.
5. Шнайдер Н. А., Шаповалова Е. А., Шарави Л. К., Садыкова А. В., Дмитриенко Д. В. Детская эпилепсия: эпидемиология, особенности клинического течения // Вестник Клинической больницы № 51. 2010; т. III (10): 32–37.
6. Spencer N. J., Blackburn C. M., Read J. M. Disabling chronic conditions in childhood and socioeconomic disadvantage: a systematic review and meta-analyses of observational studies // BMJ Open. 2015; 5 (9): e007062.
7. Gajewska E., Sobieska M., Sambrowski W. Associations between manual abilities, gross motor function, epilepsy, and mental capacity in children with cerebral palsy // Iran J Child Neurol. 2014; 8 (2): 45–52.
8. Aronson E., Stevenson S. B. Bone health in children with cerebral palsy and epilepsy // J Pediatr Health Care. 2012; 26 (3): 193–199.
9. Patichheep S., Chotipanich C., Khusiawali K., Wichaporn A., Khongsaengdao S. Antiepileptic drugs and bone health in Thai children with epilepsy // J Med Assoc Thai. 2015; 98 (6): 535–541.
10. Coppola G., Fortunato D., Mainolfi C., Porcaro F., Roccaro D., Signoriello G., Operto F. F., Verrotti A. Bone mineral density in a population of children and adolescents with cerebral palsy and mental retardation with or without epilepsy // Epilepsia. 2012; 53 (12): 2172–2177.
11. Singh P., Jagirdar S., Khandelwal N., Malhi P. Epilepsy in children with cerebral palsy // J Child Neurol. 2003. 18 (3): 174–179.
12. Andell E., Tomson T., Carlsson S., Hellebro E., Andersson T., Adelow C., Amark P. The incidence of unprovoked seizures and occurrence of neurodevelopmental comorbidities in children at the time of their first epileptic seizure and during the subsequent six months // Epilepsy Res. 2015; 113: 140–150.
13. Bandino M. L., Garfinkle R. A., Zickerfoose B. A., Hsieh D. T. Epilepsy at a summer camp for children and young adults with developmental disabilities: a 3-year experience // Mil. Med. 2014; 179 (1): 105–110.
14. Sellier E., Uldall P., Calado E., Sigurdardottir S., Torrioli M. G., Platt M. J., Cans C. Epilepsy and cerebral palsy: characteristics and trends in children born in 1976–1998 // Eur J Paediatr Neurol. 2012; 16 (1): 48–55.
15. Омельченко Н. Н. Эпилепсия у детей с детским церебральным параличом (частота, факторы риска, клиничко-нейрофизиологическая и биохимическая характеристики). Автореф. дис. ... к. м. н. Иркутск, 2010. 26 с.
16. Батышева Т. Т., Платонова А. Н., Быкова О. В. Эпилептические синдромы при детском церебральном параличе // Эпилепсия. 2011; 2: 10–14.
17. Савельева Н. Н. Особенности течения эпилепсии у больных детским церебральным параличом. Автореф. дис. ... к. м. н. Саратов, 2011. 26 с.
18. Быкова О. В., Платонова А. Н., Балканская С. В., Батышева Т. Т. Детский церебральный паралич и эпилепсия: подходы к лечению и реабилитации // Ж. неврол. психиатрии. 2012; т. 112 (7): 64–70.
19. Калинин В. А. Клиничко-электрофизиологические особенности и течение эпилепсии в различных возрастных группах. Автореф. дис. ... д. м. н. Самара, 2014. 46 с.
20. Гузеева В. И., Барлова О. В. ДЦП и симптоматическая эпилепсия // Жизнь с ДЦП. Проблемы и решения. 2014; 3: 10–12.
21. Knezevic-Pogancev M. Cerebral palsy and epilepsy // Med. Pregl. 2010; 63 (7–8): 527–530.
22. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett-Back O., Castel-Deutsch T., Tirosch E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy // Eur J Paediatr Neurol. 2010; 14 (1): 67–72.
23. Wu C. S., Pedersen L. H., Miller J. E., Sun Y., Streja E., Uldall P., Olsen J. Risk of cerebral palsy and childhood epilepsy related to infections before or during pregnancy // PLoS One. 2013; 8 (2): e57552.
24. El-Tallawy H. N., Farhaly W. M., Shehata G. A., Badry R., Rageh T. A. Epileptic and cognitive changes in children with cerebral palsy: an Egyptian study // Neuropsychiatr Dis Treat. 2014; 10: 971–975.
25. McIntyre S., Taitz D., Keogh J., Goldsmith S., Badawi N., Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries // Dev Med Child Neurol. 2013; 55 (6): 499–508.
26. Gilbert W. M., Jacoby B. N., Xing G., Danielsen B., Smith L. H. Adverse obstetric events are associated with significant risk of cerebral palsy // Am J Obstet Gynecol. 2010; 203 (4): 328.

27. Mann J. R., McDermott S., Bao H., Bersabe A. Maternal genitourinary infection and risk of cerebral palsy // *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51 (4): 282–288.
28. Yamada T., Yamada T., Morikawa M., Minakami H. Clinical features of abruptio placentae as a prominent cause of cerebral palsy // *Early Hum Dev.* 2012; 88 (11): 861–864.
29. Ellenberg J. H., Nelson K. B. The association of cerebral palsy with birth asphyxia: a definitional quagmire // *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55 (3): 210–216.
30. Strand K. M., Heimstad R., Iversen A. C., Austgulen R., Lydersen S., Andersen G. L., Irgens L. M., Vik T. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study // *BMJ.* 2013; 347: f4089.
31. Beaino G., Khoshnood B., Kaminski M., Pierrat V., Marret S., Matis J., Ledéret B., Thiriez G., Fresson J., Rozé J. C., Zupan-Simunek V., Arnaud C., Burquet A., Larroque B., Bréart G., Ancel P. Y. EPIPAGE Study Group. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study // *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52 (6): e119–25.
32. De Jesus L. C., Pappas A., Shankaran S., Li L., Das A., Bell E. F., Stoll B. J., Laptook A. R., Walsh M. C., Hale E. C., Newman N. S., Bara R., Higgins R. D. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Health and Human Development Neonatal Research Network. Outcomes of small for gestational age infants born at < 27 weeks' gestation // *J Pediatr.* 2013; 163 (1): 55–60.
33. Moster D., Wilcox A. J., Vollset S. E., Markestad T., Lie R. T. Cerebral palsy among term and postterm births // *JAMA.* 2010; 304 (9): 976–982.
34. Ahlin K., Himmelmann K., Hagberg G., Kacerovsky M., Cobo T., Wennerholm U. B., Jacobsson B. Non-infectious risk factors for different types of cerebral palsy in term-born babies: a population-based, case-control study // *BJOG.* 2013; 120 (6): 724–731.
35. Ahlin K., Himmelmann K., Hagberg G., Kacerovsky M., Cobo T., Wennerholm U. B., Jacobsson B. Cerebral palsy and perinatal infection in children born at term // *Obstet Gynecol.* 2013; 122 (1): 41–49.
36. Badawi N., Keogh J. M. Causal pathways in cerebral palsy // *J Paediatr Child Health.* 2013; 49 (1): 5–8.
37. Perez A., Ritter S., Brotschi B., Werner H., Caflisch J., Martin E., Latal B. Long-term neurodevelopmental outcome with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J Pediatr.* 2013; 163 (2): 454–459.
38. Soleimani F., Vameghi R., Biglarian A. Antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in term and near-term newborns // *Arch Iran Med.* 2013; 16 (4): 213–236.
39. Xue J., Chen L. Z., Xue L., Zhou Q. Meta-analysis of risk factors for childhood cerebral palsy during pregnancy // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013; 15 (7): 535–540.
40. Blickstein I. Cerebral palsy in multifetal pregnancies // *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44 (5): 352–355.
41. Abdullahi H., Satti M., Rayis D. A., Imam A. M., Adam I. Intra-partum fever and cerebral palsy in Khartoum, Sudan // *BMC Res Notes.* 2013; 6: 163.
42. Kirby R. S. Cerebral palsy and birth defects: what is the frame of reference? // *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54 (8): 677–678.
43. Rankin J., Cans C., Garne E., Colver A., Dolk H., Uldall P., Amar E., Krageloh-Mann I. Congenital anomalies in children with cerebral palsy: a population-based record linkage study // *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52 (4): 345–351.
44. O'Callaghan M. E., MacLennan A. H., Haan E. A., Dekker G. South Australian Cerebral Palsy Research Group. The genomic basis of cerebral palsy: a HuGE systematic literature review // *Hum Genet.* 2009; 126 (1): 149–172.
45. O'Callaghan M. E., MacLennan A. H., Gibson C. S., McMichael G. L., Haan E. A., Broadbent J. L., Baghurst P. A., Goldwater P. N., Dekker G. A. Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group. Genetic and clinical contributions to cerebral palsy: a multi-variable analysis // *J Paediatr Child Health.* 2013; 49 (7): 575–581.
46. Resch B., Müller W. D. Interleukin-6–174CC polymorphism is associated with clinical chorioamnionitis and cerebral palsy // *Ann Neurol.* 2010; 68 (5): 768–769.
47. Wu Y. W., Croen L. A., Vanderwerf A., Gelfand A. A., Torres A. R. Candidate genes and risk for CP: a population-based study // *Pediatr Res.* 2011; 70 (6): 642–646.
48. Wu D., Zou Y. F., Xu X. Y., Feng X. L., Yang L., Zhang G. C., Bu X. S., Tang J. L. The association of genetic polymorphisms with cerebral palsy: a meta-analysis // *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53 (3): 217–225.
49. Mercuri E. Cerebral palsy, brain lesions, and thrombophilic genetic factors // *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54 (2): 100.
50. Arenas-Sordo Mde L., Zavala-Hernández C., Casiano-Rosas C., Reyes-Maldonado E., Ríos C., Hernández-Zamora E., Del Valle-Cabrera M. G., Yamamoto-Furusho J. K. Leiden V factor and spastic cerebral palsy in Mexican children // *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012; 16 (8): 978–980.
51. Lien E., Andersen G. L., Bao Y., Gordish-Dressman H., Skranes J. S., Vik T., Blackman J. A. Apolipoprotein E polymorphisms and severity of cerebral palsy: a cross-sectional study in 255 children in Norway // *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55 (4): 372–377.
52. O'Callaghan M. Apolipoprotein E and the genetics of cerebral palsy: where to next? // *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55 (4): 302–303.
53. Djukic M., Gibson C. S., MacLennan A. H., Goldwater P. N., Haan E. A., McMichael G., Priest K., Dekker G. A., Hague W. M., Chan A., Rudzki Z., Van Essen P., Khong T. Y., Morton M. R., Ranieri E., Scott H., Tapp H., Casey G. Genetic susceptibility to viral exposure may increase the risk of cerebral palsy // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009; 49 (3): 247–53.
54. Mert G. G., Incecik F., Altunbasak S., Herguner O., Mert M. K., Kiris N., Unal I. Factors affecting epilepsy development and epilepsy prognosis in cerebral palsy // *Pediatr Neurol.* 2011; 45 (2): 89–94.
55. Garfinkle J., Shevell M. I. Cerebral palsy, developmental delay, and epilepsy after neonatal seizures // *Pediatr Neurol.* 2011; 44 (2): 88–96.
56. Vesoulis Z. A., Inder T. E., Woodward L. J., Buse B., Vavasour C., Mathur A. M. Early electrographic seizures, brain injury, and neurodevelopmental risk in the very preterm infant // *Pediatr Res.* 2014; 75 (4): 564–569.
57. Levy-Zaks A., Pollak Y., Ben-Pazi H. Cerebral palsy risk factors and their impact on psychopathology // *Neurol Res.* 2014; 36 (1): 92–94.
58. Crisham Janik M. D., Newman T. B., Cheng Y. W., Xing G., Gilbert W. M., Wu Y. W. Maternal diagnosis of obesity and risk of cerebral palsy in the child // *J Pediatr.* 2013; 163 (5): 1307–1312.
59. Crisham Janik M. D., Newman T. B., Cheng Y. W., Xing G., Gilbert W. M., Wu Y. W. Maternal diagnosis of obesity and risk of cerebral palsy in the child // *J Pediatr.* 2013; 163 (5): 1307–1312.
60. Meeraus W. H., Petersen I., Gilbert R. Association between antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term: a cohort study using the health improvement network // *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0122034.
61. Fernandez-Jaen A., Castellanos Mdel C., Fernandez-Perrone A. L., Fernandez-Mayoralas D. M., de la Vega A. G., Calleja-Perez B., Fernandez E. C., Albert J., Hombre M. C. Cerebral palsy, epilepsy, and severe intellectual disability in a patient with 3q29 microduplication syndrome // *Am J Med Genet A.* 2014; 164 A (8): 2043–2047.
62. Imam Y. Z., Deleu D., Mearaoua B., D'Souza A., Al Halil H., Kaplan P. W. Slow pseudoperiodic lateralized epileptiform discharges in nonconvulsive status epilepticus in a patient with cerebral palsy and a large central meningioma // *Epilepsy Behav Case Rep.* 2014; 2: 179–183.
63. Neville B. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2010; 52 (11): 982.
64. Pearl P. L. (ed). Inherited metabolic epilepsies. New York: Demos Medical Publishing LLC. 2013; 356 p.
65. Rahman S. Pathophysiology of mitochondrial disease causing epilepsy and status epilepticus // *Epilepsy Behav.* 2015; 49: 71–75.
66. Mohamed S., El Melegry E. M., Talaat I., Hosny A., Abu-Amro K. K. Neurometabolic disorders-related early childhood epilepsy: a single-center experience in Saudi Arabia // *Pediatr Neonatol.* 2015; 56 (6): 393–401.
67. Mercimel-Mahmutoglu S., Sidky S., Hyland K., Patel J., Donner E. J., Logan W., Mendoza-Londono R., Moharir M., Raiman J., Schulze A., Suriwardena K., Yoon G., Kyriakopoulou L. Prevalence of inherited neurotransmitter disorders in patients with movement disorders and epilepsy: a retrospective cohort study // *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 12.

# Лихорадка Зика (обзор литературы)

Ю. Я. Венгеров, доктор медицинских наук, профессор  
О. В. Парфенова<sup>1</sup>

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

**Резюме.** Рассмотрены этиология, пути передачи, патогенез и клинические признаки лихорадки Зика, методы диагностики, профилактики и контроля заболеваемости.

**Ключевые слова:** вирус Зика, геморрагическая лихорадка, лечение, профилактика.

**Abstract.** Aetiology, ways of transmission, pathogenesis and clinical signs of Zika virus were considered, as well as the methods of diagnostics, prevention and morbidity control.

**Keywords:** Zika virus, hemorrhagic fever, treatment, prevention.

**Л**ихорадка Зика — быстро распространяющаяся острая зооантропонозная арбовирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Распространена в странах тропического и субтропического пояса. В настоящее время заболевание мало изучено [1, 2].

Возбудителем заболевания является вирус Зика (англ. Zika virus, ZIKV), относящийся к арбовирусам семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus* [3]. Следует отметить, что флавивirus являются возбудителями целого ряда инфекционных болезней: желтой лихорадки, лихорадки Денге, клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки, энцефалита Повассан, японского энцефалита, энцефалита Сент-Луис, энцефалита Долины Муррея и лихорадки Западного Нила.

Структура вируса схожа со структурой других флавивирусов, имеет нуклеокапсид сферической формы диаметром около 50 нм с мембраной, являющейся гликопротеиновой оболочкой, поверхностные белки которой располагаются в иксоэдрической симметрии. Внутри нуклеокапсида содержится одноцепочечная линейная РНК, содержащая 10 794 нуклеотида, кодирующая 3 419 аминокислот, составляющих белковые структуры вируса. Прикрепление вируса к цитоплазматическим клеточным мембранам и его проникновение внутрь клетки обусловлено наличием специального мембранного белка Е [4] (рис. 1).

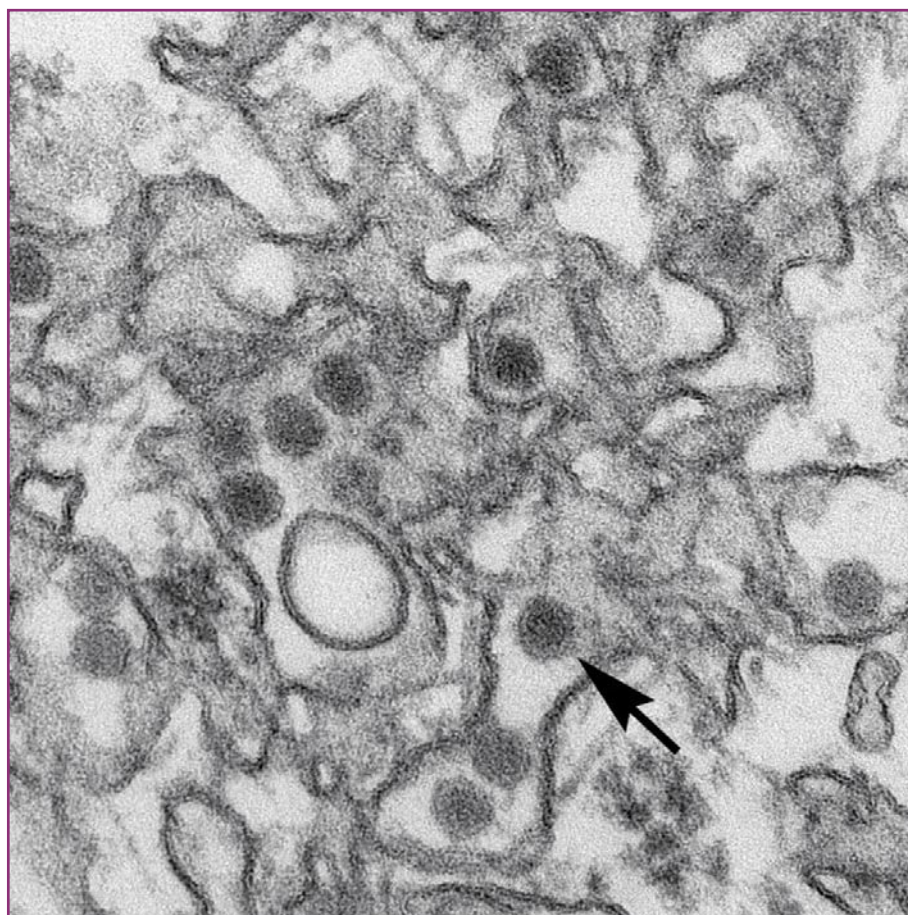


Рис. 1. Вирус Зика (по материалам Centers for Disease Control and Prevention // Public Health Image Library (PHIL), <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=20487>)

Репликация вирусной РНК происходит на поверхности эндоплазматического ретикула в цитоплазме клеток-мишеней. Для синтеза собственного полипротеина вирус использует белки зараженных им клеток хозяина. Далее в процессе репликации РНК в клеточную мРНК производится синтез собственных структурных и неструктурных нуклео-

протеидов, сборка вирусной клетки и выход вируса посредством лизиса клетки хозяина.

Следует также отметить высокую способность флавивирусов к мутациям, обусловленным несовершенством механизма копирования генетической информации, что может приводить к изменению антигенных свойств и вирулентности вируса.

<sup>1</sup> Контактная информация:  
haki14-88@ya.ru

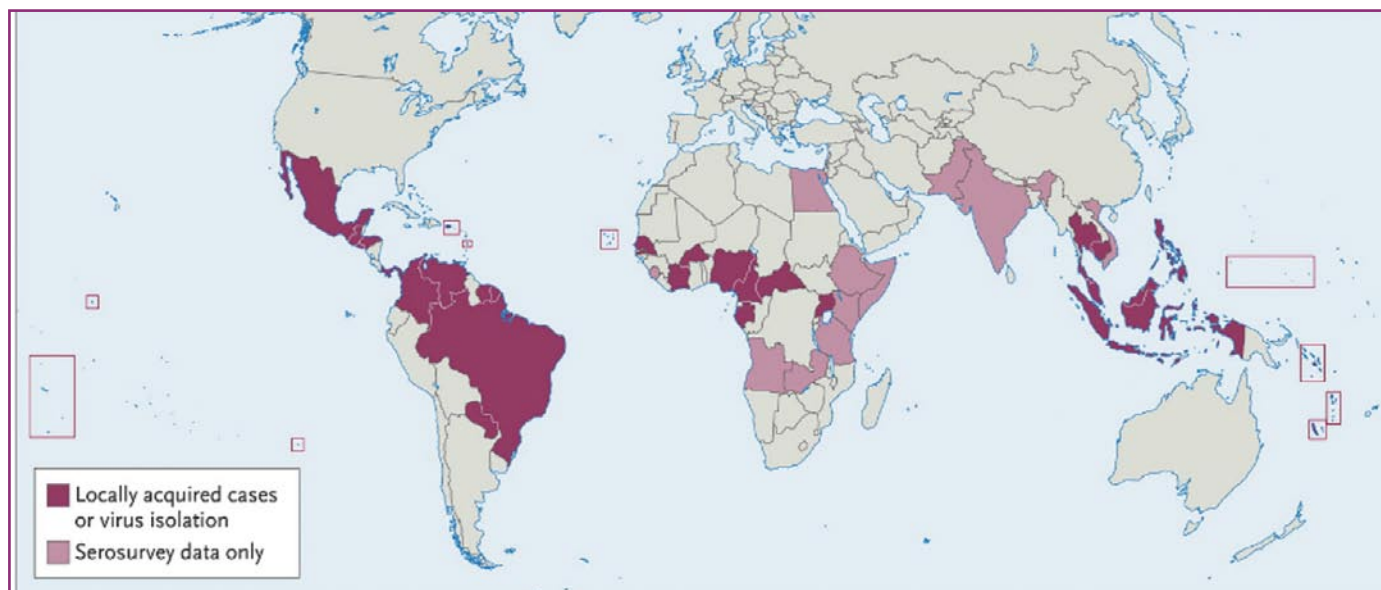


Рис. 2. Регионы, эндемичные по лихорадке Зика

Впервые вирус был выделен от макак-резусов (лат. *Macaca mulatta*) 18 апреля 1947 г. в ходе работы по мониторингу за лесной формой желтой лихорадки в лесу Зика (Уганда), в рамках исследовательской программы Рокфеллера, откуда и берет начало название возбудителя. Двумя днями позже лихорадящие обезьяны были доставлены в лабораторию, где их сывороткой были заражены мыши. Через 10 дней у всех мышей были отмечены симптомы заболевания. В дальнейшем возбудитель был выделен из мозга заражен-

ных животных. В 1948 г. вирус впервые выделен из организма самки комара рода *Aedes aegypti*, а в 1968 — из биоматериалов представителей коренного населения Нигерии. С 1951 по 1981 г. были зафиксированы спорадические случаи заболевания на территории Африки — в Уганде, Танзании, Египте, Центральной Африканской Республики, Сьерра Леоне, Габоне, Сенегале, а также в некоторых странах Азии, включая Индию, Малайзию, Филиппины, Таиланд, Вьетнам и Индонезию. В апреле 2007 г. на остро-

вах Яп на территории Федеральных Штатов Микронезии впервые была зафиксирована вспышка лихорадки Зика с лабораторно подтвержденными случаями заболевания (выделена РНК вируса Зика в биоматериалах от пациентов в острой фазе болезни). В 2013 г. вспышка на территории Французской Полинезии. В 2015 г. началось активное распространение вируса на территории Центральной и Южной Америки.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время вирус Зика распространен в тропических районах с большими популяциями комаров. Известно, что он циркулирует в Африке, Южной и Центральной Америке, Южной Азии и западной части Тихого океана. Завозные случаи зарегистрированы на территории Австрии, Германии, Дании, Ирландии, Испании, Италии, Португалии, Финляндии и Швейцарии, а также в Израиле и Австралии. Все заболевшие вернулись из регионов, эндемичных по лихорадке Зика (рис. 2).

Источник возбудителя — больные люди, здоровые вирусоносители, обезьяны, зараженные вирусом. От человека к человеку и от животных вирус передается с укусами комаров рода *Aedes* (*A. aegypti* и *A. albopictus*), которые также являются переносчиками возбудителей лихорадки Денге, желтой лихорадки и чикунгуньи. Наибольшую эпидемическую опасность представляет комар *A. aegypti*, который распространен в тропических и субтропических районах, но не выживает при более низких температурах. *A. albopictus* также способен переносить вирус,



Рис. 3. Клиническая картина заболевания, пятнисто-папулезная сыпь

но может впадать в состояние спячки и выживать в регионах с более низкой температурой. Комары инфицируются вирусом от зараженных людей и животных [5]. Не исключена возможность адаптации вируса к организму комаров других видов.

Для самок комаров *A. aegypti* и *A. albopictus* характерно прерывистое питание, вследствие чего они кусают нескольких человек за цикл питания. Через 3 дня после завершения цикла питания самка комара откладывает яйца, которые могут сохраняться до года при отсутствии воды. В водной среде яйца превращаются в личинки, а далее в половозрелые особи. Для цикла развития нужно очень небольшое количество воды. Комары вышеописанных видов могут пролетать расстояние не более 400 м, но часто неумышленно заносятся людьми, например в багажниках машины, с вещами, растениями, на большие расстояния. При возможности выживания и размножения в новом температурном климате комары могут приводить к распространению вируса в регионах, куда были завезены [5].

Основной механизм передачи возбудителя — трансмиссивный. В настоящий момент описаны случаи заражения половым путем и при переливании крови [6–8]. Также, по данным бразильских ученых, вирус проникает через гематоплацентарный барьер, вызывая внутриутробное инфицирование плода с последующим развитием тяжелой врожденной патологии [9–12].

Естественный резервуар вируса пока остается неизвестным [5].

Патогенез болезни на данный момент также мало изучен. В ходе недавних исследований было доказано, что в первую очередь вирус поражает дермальные фибробласты, кератиноциты эпидермиса, незрелые дендритные клетки в месте внедрения, затем достигает лимфатических узлов с последующим гематогенным распространением. За адгезию и проникновение вируса внутрь клеток-мишеней отвечает фосфатидилсеринный рецептор AXL, находящийся на поверхности иммунных клеток кожи. В этих клетках были обнаружены пораженные ядра в месте предполагаемого внедрения вируса. Повышение репликации вируса вызывает в клетках продукцию интерферона I типа и аутофагосом. Доказана высокая чувствительность вируса к интерферонам I и II типа. На протяжении болезни отмечается стойкое повыше-

ние активности Т-клеток (в основном Th1, Th2, Th9 и Th17) выражающееся в увеличении уровня соответствующих цитокинов с четким возрастанием к периоду реконвалесценции [1, 13, 14].

Манифестация заболевания, по данным Всемирной организации здравоохранения, происходит в 1 из 5 случаев заражения, что характерно и для других флавивирусных инфекций.

Инкубационный период заболевания неизвестен. По некоторым данным составляет от 2 до 7 дней, по другим — может длиться до двух месяцев (в связи с чем в США введен запрет на донорство в течение двух месяцев для всех вернувшихся из эндемичных районов).

Клиническая картина заболевания многообразна, сходна с таковой при лихорадке Денге и чикунгунья. Длительность болезни составляет от 2 до 7 суток. Чаше заболевание начинается с появления лихорадки, хотя в некоторых случаях может протекать на фоне нормотермии. Характерны головная боль, боли в мышцах и суставах, конъюнктивит. Обычно на 2–3 день болезни на коже туловища, шеи, верхних и нижних конечностей (иногда включая ладони и стопы) появляется пятнисто-папулезная сыпь (рис. 3). Часто отмечается развитие конъюнктивита. В редких случаях заболевание может сопровождаться головокружением, рвотой, диареей, болями в животе. В целом заболевание протекает доброкачественно и, в отличие от лихорадки Денге, развитие геморрагического синдрома не отмечается [1, 4, 6, 11, 15]. Известны случаи проявления заболевания изолированным конъюнктивитом. Имеются данные, что особую опасность заражение представляет для беременных женщин в первом триместре беременности, что обусловлено проникновением вируса через гематоплацентарный барьер с последующим развитием внутриутробной инфекции, приводящей к серьезной патологии развития плода (микроцефалия) [9–12]. В 2015 г. описан случай заражения беременной женщины в конце первого триместра беременности. На момент перенесения заболевания, сопровождавшегося лихорадкой и сыпью, женщина проживала на территории Бразилии. На 29-й неделе беременности ультразвуковым методом была выявлена микроцефалия плода. После экстренного искусственного родоразрешения пациентки была проведена аутопсия плода, подтвердившая наличие микроцефалии с компонента-

ми гидроцефалии, агирии и наличием очагов мультифокального воспаления, петрификатов. В веществе головного мозга плода методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и электронной микроскопии был обнаружен вирус Зика. Существуют данные связи лихорадки Зика с развитием синдрома Гийена—Барре, а также различных аутоиммунных реакций [1, 4, 16].

В настоящее время нет никаких свидетельств того, что вирус Зика у переболевших женщин представляет опасность инфицирования плода при будущих беременностях. Вирус Зика обычно остается в крови инфицированного человека в течение приблизительно недели [12].

Ввиду легкого течения заболевания специфического лечения не требуется. Рекомендуется соблюдение постельного режима, применение любых доступных нестероидных противовоспалительных средств. С целью дезинтоксикации рекомендовано обильное питье. В случае усугубления симптомов — обращение за медицинской помощью. Особое внимание следует уделять беременным пациенткам [2, 5].

В связи с клиническим сходством с другими тропическими лихорадками клиническая диагностика малоинформативна.

Для лабораторной диагностики лихорадки Зика методом выбора является ПЦР и выделение вируса из образцов крови. Серологическая диагностика малоинформативна в силу перекрестных реакций с другими флавивирусами, такими как вирус лихорадки Денге, вирус Западного Нила и вирус желтой лихорадки [2, 5, 6].

Профилактика и контроль заболевания заключается в сокращении численности комаров путем преобразования и/или уничтожения мест их размножения, снижении вероятности их контакта с населением путем использования репеллентов, москитных сеток на дверях и окнах, противомоскитного полога для сна. Следует помнить, что для размножения комарам рода *Aedes* требуется очень малое количество воды, поэтому нужно опорожнять сельскохозяйственные резервуары с водой (ведра, бочки, горшки для растений и т. д.). Также большую роль играет санпросветработа с населением. Особую осторожность следует соблюдать при поездках в эндемичные по заболеванию районы: использовать средства индивидуальной защиты (репелленты, закрытую форму одеж-

ды), а также избегать мест распространения комаров [2, 3, 5].

В США предостерегают от половых контактов лиц, вернувшихся из эндемичных районов по лихорадке Зика: совсем воздержаться при наличии беременной партнерши и соблюдать осторожность во всех остальных случаях [17].

Всемирная организация здравоохранения оказывает помощь странам в осуществлении контроля над болезнью, вызванной вирусом Зика, следующим образом:

- сделать приоритетными научные исследования в области болезни, вызванной вирусом Зика, путем созыва экспертов и партнеров;
- усилить эпиднадзор за вирусом Зика и потенциальными осложнениями;
- усилить потенциал для передачи информации о риске распространения в целях содействия странам в выполнении их обязательств по Международным медико-санитарным правилам;
- обеспечить специальную подготовку в области клинического ведения, диагностики и борьбы с переносчиками, в том числе с помощью ряда сотрудничающих центров Всемирной организации здравоохранения;
- усилить потенциал лабораторий для выявления вируса;
- поддерживать органы здравоохранения в осуществлении стратегии борьбы с переносчиками, ориентированной на уменьшение популяций комаров *Aedes*, таких как предоставление ларвицидов для обработки стоячей воды в местах, которые не могут быть обработаны иным образом, то есть путем мытья, опорожнения, накрытия;
- подготовить рекомендации в отношении клинической помощи и последующего наблюдения за людьми, инфицированными вирусом Зика, в сотрудничестве с экспертами и другими организациями здравоохранения [2, 5, 18, 19].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Российской Федерации от 15 февраля 2016 г., зарегистрирован первый завозной случай лихорадки Зика.

Пациентка находится в боксированном отделении инфекционной больницы в удовлетворительном состоянии. У обследованных контактных членов семьи результаты исследований на вирус Зика отрицательные.

Перед развитием заболевания больная вернулась из туристической поездки в Республику Доминикану. Через несколько дней после возвращения было зафиксировано ухудшение самочувствия, появление лихорадки, сыпи.

Пациентка была незамедлительно госпитализирована с рекомендацией обследования на геморрагические лихорадки. По результатам лабораторного исследования отечественной тест-системой в биологических жидкостях заболевшей выявлена РНК вируса Зика.

На борту рейса, на котором прибыла больная, проведен комплекс противоэпидемических мероприятий, опасность для прилетевших этим рейсом отсутствует.

С начала 2016 г. Роспотребнадзором начат еженедельный мониторинг лиц, прибывающих из стран, неблагополучных по трансмиссивным лихорадкам. На 15 февраля 2016 г. в аэропортах и морских пунктах пропуска, принимающих рейсы из стран Южной и Центральной Америки и Карибского бассейна, Бразилии, Юго-Восточной Азии и Океании и Африки, рассмотрено более 50 тысяч лиц на наличие признаков инфекционных заболеваний.

Роспотребнадзор также сообщает, что в климатических условиях Российской Федерации риска распространения лихорадки Зика нет. Также обращено внимание на планирование отдыха в странах тропического и субтропического регионов: предпочтительно выбирать страны, благополучные в эпидемиологическом отношении.

При появлении одного или нескольких симптомов заболевания (жар, сыпь, конъюнктивит, боли в мышцах и суставах, озноб, общая слабость) в течение 2–3 недель после возвращения из стран, эндемичных по вирусу Зика, необходимо незамедлительно обратиться к врачу. ■

#### Литература

1. *Fauci A. S., Morens D. M.* Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat // *New England journal of medicine*. 2016, January 13.
2. Болезнь, вызванная вирусом Зика. Официальный сайт ВОЗ. <http://www.who.int/topics/zika/ru/>.
3. Международный комитет по таксономии вирусов. <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>.
4. *Edward B.* Zika Virus Outside Africa // *Hayes Emerg Infect Dis*. 2009 Sep; 15 (9): 1347–1350.
5. Вирус Зика: вопросы и ответы. Официальный сайт ВОЗ. <http://www.who.int/features/qa/zika/ru/>.

6. *Foy B. D., Kobylinski K. C., Joy L.* Chilson Foy. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA // *Emerg Infect Dis*. 2011 May; 17 (5): 880–882.
7. *Musso D., Roche C., Robin E., Nhan T., Teissier A., Cao-Lormeau V. M.* Potential sexual transmission of Zika virus // *Emerg Infect Dis*. 2015, Feb; 21 (2): 359–361. DOI: 10.3201/eid2102.141363.
8. *Enserink M.* Sex After a Field Trip Yields Scientific First. <http://www.sciencemag.org/>. 2011, April 6.
9. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report // *Butler D Nature*. 2016, Feb 4; 530 (7588): 13–14.
10. *De Paula Freitas B., de Oliveira Dias J. R., Prazeres J., Sacramento G. A., Ko A. I., Maia M., Belfort R. Jr.* Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil // *JAMA Ophthalmol*. 2016, Feb 9. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0267.
11. *Malakar J., Korva M., Tul N., Popović M., Poljšak-Prijatelj M., Mraz J., Kolenc M.* Zika Virus Associated with Microcephaly // *N Engl J Med*. 2016, Feb 10.
12. Question and Answers: Zika virus infection (Zika) and pregnancy. <http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/question-answers.html> (официальный сайт центров по контролю и профилактике заболеваний). Page last updated: February 12, 2016.
13. *Hamel R., Dejarnac O., Wichit S.* Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells // *J Virol*. 2015; 89 (17): 8880–8896. DOI: 10.1128/JVI.00354–15. Epub 2015 Jun 17.
14. *Tappe D., Pérez-Girón J. V., Zammarchi L.* Malattie Infettive, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Degli Studi di Firenze. Cytokine kinetics of Zika virus-infected patients from acute to convalescent phase // *Medical Microbiology and Immunology*. December 2015, 24, p. 1–5.
15. *Fonseca K., Meatherall B., Zarra D., Drobot M., MacDonald J.* First case of Zika virus infection in
16. *Oehler E., Watrin L., Larre P., Leparc-Goffart I., Lastere S., Valour F., Baudouin L., Mallet H., Musso D., Ghawche F.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome — case report, French Polynesia, December 2013 // *Euro Surveill*. 2014, Mar 6; 19 (9). pii: 20720.
17. *Oster A. M., Brooks J. T., Stryker J. E., Kachur R. E.* Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus — United States, 2016 // *Weekly*. 2016, February 12, 65 (5); 120–121.
18. *Gyurech D., Schilling J., Schmidt-Chanasit J., Cassinotti P., Kaeppli F., Dobec M.* False positive dengue NS1 antigen test in a traveller with an acute Zika virus infection imported into Switzerland // *Swiss Med Wkly*. 2016, Feb 9; 146: w14296.
19. О регистрации случая завоза лихорадки Зика на территорию Российской Федерации. <http://rospotrebнадзор.ru> 15.02.16.

# Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии

Т. Е. Морозова\*, <sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Сычев\*\*, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Ших\*

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

\*\* ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

**Резюме.** Используя в клинической практике индивидуализированный подход к выбору фармакотерапии артериальной гипертензии, включающий определение фенотипических признаков и генетических особенностей пациентов с артериальной гипертензией, возможно добиться повышения как эффективности, так и безопасности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, артериальная гипертензия, фармакотерапия, эффективность, безопасность фармакотерапии.

**Abstract.** Using an individualized approach to the choice of pharmacotherapy of arterial hypertension in clinical practice, including the definition of phenotypic signs and genetic characteristics of patients with arterial hypertension, it is possible to increase to achieve both efficiency and safety of the therapy.

**Keywords:** pharmacogenetics, hypertension, pharmacotherapy, effectiveness, safety of pharmacotherapy.

Одной из важнейших задач, стоящих перед практикующими врачами, является повышение эффективности и безопасности проводимой ими лекарственной терапии путем индивидуализации лечения больного. Для этого необходимо иметь полноценные представления об особенностях как лекарственного препарата (фармакокинетики и фармакодинамики), так и больного (индивидуальные характеристики пациента, в т. ч. генетические).

Как одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия (АГ) является важным фактором риска развития различных сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также хроническая болезнь почек (ХБП) [1].

Снижение уровня артериального давления (АД) у пациентов с разной степенью АГ позволяет уменьшить риск инсультов и инфарктов миокарда, а также значительно улучшить качество жизни пациентов. Однако, несмотря на достаточно обширный выбор лекар-

ственных средств, имеющихся в арсенале врача, контроль над уровнем АД в ряде случаев остается неудовлетворительным и с каждым годом количество людей с неконтролируемым АД увеличивается [2, 3]. Так, по данным различных авторов, у 10–45% пациентов применение лекарственных средств (ЛС) оказывается неэффективным [4–6].

## Персонализированная медицина как реальный путь повышения эффективности и безопасности фармакотерапии

В настоящее время известно множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа, это пол, возраст, наличие вредных привычек, функциональное состояние органов и систем, прежде всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек и крови, характер течения основного заболевания и его этиология, сопутствующая терапия, а также генетические особенности пациента и т. д. Именно генетические особенности зачастую являются причиной нежелательных лекарственных реакций (НЛР) организма человека на ЛС [7–9]. Изучение генетических особенностей пациентов легло в основу развития фармакогенетики, а в дальнейшем и персонализированной медицины.

Персонализированная медицина — это подход к оказанию медицинской помощи на основе индивидуальных характеристик пациентов, для чего они должны быть распределены в подгруппы в зависимости от предрасположенности к болезням и ответа на то или иное вмешательство [10–12].

Технологии персонализации применения ЛС на основе изучения индивидуальных особенностей пациента были разработаны еще в XX веке, но только сейчас они становятся более или менее доступны для практического здравоохранения. К подобным технологиям относят фармакогенетическое тестирование, а также определение маркерных субстратов (биомаркеров).

Фармакогенетика активно развивается в последние десятилетия. Все этапы фармакокинетики ЛС (всасывание, распределение, метаболизм/биотрансформация, выведение) находятся под контролем соответствующих генов, поэтому полиморфизмы различных генов могут влиять на все вышеперечисленные фармакокинетические процессы.

Выявление генетических особенностей пациентов — основа персонализированной медицины, поскольку позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность

<sup>1</sup> Контактная информация:  
temorozova@gmail.com

и безопасность применения ЛС, так как идентификация соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики и/или фармакодинамики у больного, требует коррекции терапии — дозы ЛС, кратности его применения, пути введения, необходимости замены на другой препарат и пр. [13]. То есть использование подобного подхода в клинической практике позволяет индивидуализировать фармакотерапию.

Доказано, что наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации ЛС, а также транспортных белков-переносчиков, то есть транспортеров, участвующих в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС. В частности, генетический полиморфизм характерен для генов, кодирующих ферменты I фазы метаболизма, главным образом изоферменты цитохрома P-450, и для транспортеров, главным образом P-гликопротеина [14].

Внедрение персонализированного подхода в практическую медицину при различных заболеваниях внутренних органов направлено как на повышение эффективности лечения, так и на повышение безопасности фармакотерапии [15]. Это особенно важно для целого ряда лекарственных средств, таких как антикоагулянты, психотропные препараты, ингибиторы протонной помпы, ряд препаратов для лечения ишемической болезни сердца и АГ.

### Клинические аспекты функционирования системы цитохрома P450

В настоящее время около 60% лекарственных препаратов окисляются с помощью ферментативной системы CYP3A4, т. е. являются субстратами этой системы. Система CYP3A4, которая является основной в организме человека, обладает индивидуальной активностью, а также характеризуется унимодальным распределением в популяции и отсутствием генетического полиморфизма [16–18].

Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС позволят выделить группы индивидуумов, различающиеся по активности того или иного изофермента метаболизма.

• **«Экстенсивные» метаболизаторы** (extensivemetabolism, EM) — лица с «нормальной» скоростью метаболизма определенных ЛС, как правило, гомозиготы по «дикому» аллелю гена соответствующего фермента. К экстенсивным метаболизаторам принадлежит большинство населения.

• **«Медленные» метаболизаторы** (poor-metabolism, PM) — лица со сниженной скоростью метаболизма определенных ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «медленному» аллелю гена соответствующего фермента. У этих индивидуумов происходит синтез «дефектного фермента» либо вообще отсутствует синтез фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности или даже ее отсутствие. У медленных метаболизаторов ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных НЛР, вплоть до интоксикации. В связи с этим для медленных метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы ЛС: доза должна быть меньшей, чем для активных метаболизаторов.

• **«Сверхактивные», или «быстрые», метаболизаторы** (ultraextensivemetabolism, UM) — лица с повышенной скоростью метаболизма определенных ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента. Следствием этого является недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для сверхактивных метаболизаторов доза ЛС должна быть выше, чем для активных метаболизаторов [10].

Накоплено много данных о влиянии полиморфизма генов семейства цитохрома P450 на индивидуальную чувствительность к антигипертензивным препаратам, так как именно изоферменты этого семейства участвуют в метаболизме некоторых препаратов, применяющихся в настоящее время для лечения АГ. Изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) — один из главных ферментов биотрансформации антагониста рецепторов ангиотензина — лозартана, метаболизирующий его до активного метаболита EXP-3174. По данным ряда авторов, носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 («медленные» метаболизаторы) может приводить к нарушению образования указанного метаболита за счет снижения активности CYP2C9 и снижению клинического эффекта препарата из-за недостаточного образования активного метаболита, который и обладает антигипертензивным эффектом [19].

### Клинические аспекты функционирования P-гликопротеина

Важную роль в фармакокинетике ЛС играет, помимо изоферментов цитохрома P450, P-гликопротеин (P-gp). Локализуясь в кишечном эпителии, P-гликопротеин осуществляет эффлюкс лекарственных веществ — его субстратов в просвет кишечника, тем самым снижая их всасывание. В гепатоцитах и почечном эпителии он опосредует выведение ксенобиотиков в просвет желчных капилляров и почечных канальцев соответственно, а в гистогематических барьерах обеспечивает их непроницаемость для липофильных веществ [20]. На сегодняшний день наиболее изученным является полиморфизм, связанный с изменением функционирования P-гликопротеина. — это «молчащая», т. е. не приводящая к замене аминокислоты однонуклеотидная замена в экзоне 26 в позиции 3435 (C3435T), замена цитозинового нуклеотида на тимидиновый в промоторной зоне ABCB1 (ранее именовался MDR1), гена, кодирующего синтез белка P-гликопротеина [21–23]. Доказано, что у гомозигот по аллелю CC экспрессия гена ABCB1 в тонком кишечнике более чем в 2 раза превышала экспрессию у гомозигот по аллелю TT, что свидетельствовало о более высокой активности P-гликопротеина у лиц с генотипом CC [24]. Этот факт еще раз доказывает необходимость изучения генетического полиморфизма ABCB1 с целью индивидуализации фармакотерапии.

Функции P-гликопротеина многочисленны и разнообразны. Имеются данные о том, что данный белок выполняет защитную функцию организма, сводя к минимуму всасывание ксенобиотиков и токсинов в гастроинтестинальном тракте и стимулируя их выведение печенью и почками [25, 26]; принимает участие в секреции надпочечниками альдостерона, кортизола, а также лимитирует проникновение глюкокортикостероидов в головной мозг через гематоэнцефалический барьер; вносит существенный вклад в регуляцию процессов апоптоза в организме, что особенно актуально при лечении злокачественных новообразований, так как одним из ожидаемых эффектов от химиотерапии является именно активация самопроизвольной запрограммированной гибели мутировавших клеток [27, 28].

Немаловажная роль в последние годы отводится P-гликопротеину как иммуномодулятору. Ген ABCB1 в физиологических условиях экспрессируется на периферических клетках (Т-лимфоцитах). При изучении нормальных Т-лимфоцитов человека в одном из эксперимен-

тов было продемонстрировано, что Р-гликопротеин участвует в трансмембранном транспорте таких цитокинов, как интерлейкин-2, интерлейкин-4, интерферон  $\gamma$  [29]. Предполагается, что Р-гликопротеин участвует в осуществлении внутриклеточного транспорта. Так, например, в некоторых исследованиях продемонстрировано, что Р-гликопротеин участвует в перераспределении холестерина в клеточной мембране и в перемещении его в эндоплазматический ретикулум, где в дальнейшем происходит его этерификация [30–32]. Гиперэкспрессия гена ABCB1 на поверхности энтероцитов приводит к тому, что холестерин мицелл из просвета кишечника активнее поступает внутрь энтероцитов. Таким образом, регуляция обмена холестерина является еще одной физиологической функцией Р-гликопротеина.

Биохимические соединения, взаимодействующие с Р-гликопротеином, могут быть разделены на субстраты и ингибиторы Р-гликопротеина. Изучение способностей лекарственных средств подавлять или усиливать функцию Р-гликопротеина имеет большое практическое значение, так как эти особенности могут изменять фармакокинетику и биодоступность ЛС при совместном их применении, а также привести к развитию токсических эффектов этих препаратов или, наоборот, к снижению концентрации субстратов в крови и, как следствие, к уменьшению их терапевтической активности [33].

Большое количество препаратов, используемых в кардиологической практике, является субстратами и/или ингибиторами Р-гликопротеина (табл.) [34].

В зависимости от различных условий одни и те же препараты могут одновременно являться и субстратами Р-гликопротеина, и его ингибиторами. Примером этого может служить препарат верапамил, который в небольших концентрациях является субстратом, а при увеличении дозы проявляет свойства ингибитора Р-гликопротеина [35].

Из антигипертензивных препаратов субстратом Р-гликопротеина является антагонист кальция амлодипин, один из наиболее распространенных на сегодня в клинической практике антагонистов кальция (АК), назначаемый как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

## Антагонисты кальция в лечении АГ

Антагонисты кальция используют в клинической практике уже около пятидесяти лет, и в настоящее время

это одна из наиболее часто назначаемых групп препаратов в кардиологии. АК представлены препаратами дигидропиридинового ряда (нифедипин, фелодипин), фенилалкиламинами (верапамил, галлопамил) и бензотиазепинами (дилтиазем, клентиазем) [36].

На сегодняшний день самым назначаемым представителем АК дигидропиридинового ряда является представитель третьего поколения препаратов этой группы амлодипин. Преимущества эффективности и безопасности представителей третьего поколения у больных подтверждены результатами крупных рандомизированных исследований с амлодипином, таких как PREVENT, ALLHAT, VALUE [37].

Показаниями для применения данного препарата в первую очередь являются АГ и стабильная стенокардия напряжения, что находит отражение в клинических рекомендациях ведущих мировых сообществ кардиологов [38, 39].

Известно, что амлодипин эффективно снижает систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) и используется как в монотерапии, так и в комбинации с другими классами антигипертензивных лекарственных средств [40]. Однако известно, что ~20% пациентов прекращают прием амлодипина в связи с развитием у них НЛР, таких как отек лодыжек, гиперемия лица и учащенное сердцебиение [41]. Среди многих имеющих место факторов, влияющих на индивидуальную эффективность и безопасность амлодипина, генетика может быть одним из значимых.

С позиции клинической фармакокинетики среди всех АК амлодипин проявляет наиболее высокую и стабильную биодоступность, которая составляет 65%. Препарат также характеризуется медленной скоростью достижения концентрации в плазме крови (через 6–12 часов) и максимальным периодом полувыведения ( $T_{1/2}$  около 40 часов), что обеспечивает стабильность плазменной концентрации при однократном приеме в сутки на протяжении более 24 часов [42]. По этим наиболее важным фармакокинетическим характеристикам амлодипин превосходит АК второго поколения (нифедипин ретард, фелодипин и пр.) и АК третьего поколения (лацидипин, лерканидипин) [43, 44]. Благодаря описанным выше особенностям фармакологических и фармакокинетических свойств амлодипин показывает наименьшие эквивалентные дозы для достижения гипотензивного эффекта в сравнении с другими АК [45–47].

| Таблица                                                                   |               |                |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|
| Субстраты и ингибиторы Р-гликопротеина (Р-рр), применяемые в кардиологии  |               |                |
| Лекарственное средство                                                    | Субстрат Р-рр | Ингибитор Р-рр |
| <b>Антиаритмические средства</b>                                          |               |                |
| Амиодарон                                                                 |               | ++             |
| Верапамил                                                                 | *             | ++             |
| Дигоксин                                                                  | *             |                |
| Дронедарон                                                                |               | ++             |
| Пропафенон                                                                |               | +              |
| Хинидин                                                                   |               | ++             |
| <b>Антикоагулянты</b>                                                     |               |                |
| Апиксабан                                                                 | *             |                |
| Варфарин                                                                  | *             | +              |
| Дабигатран                                                                | *             |                |
| Ривароксабан                                                              | *             |                |
| Эноксабан                                                                 | *             |                |
| <b>Антигипертензивные средства</b>                                        |               |                |
| Амлодипин                                                                 | *             |                |
| Алискирен                                                                 | *             |                |
| Дилтиазем                                                                 | *             | +              |
| Каптоприл                                                                 |               | +              |
| Карведилол                                                                |               | ++             |
| Лозартан                                                                  | *             | +              |
| Нифедипин                                                                 |               | +              |
| Пропранолол                                                               | *             | +              |
| Резерпин                                                                  |               | +              |
| Талинолол                                                                 | *             | +              |
| Телмисартан                                                               |               | +              |
| Фелодипин                                                                 |               | +              |
| <b>Антитромбоцитарные средства</b>                                        |               |                |
| Дипиридамола                                                              |               | +              |
| Клопидогрел                                                               | *             |                |
| Тикагрелор                                                                | *             | +              |
| Статины                                                                   |               |                |
| Аторвастатин                                                              | *             | ++             |
| Ловастатин                                                                | *             |                |
| Примечание. * субстрат Р-рр, + ингибитор Р-рр, ++ сильный ингибитор Р-рр. |               |                |

По данным литературы для АК характерна прямая корреляционная связь между гипотензивным эффектом и плазменной концентрацией, что свидетельствует об их прямом вазодилатирующем действии. Именно поэтому стабильность гипотензивного эффекта антагонистов кальция в течение суток зависит от стабильности уровня их плазменной концентрации. Отсутствие достаточной остаточной концентрации в конце междозового интервала может быть причиной недостаточной эффективности в ночное время и в ранние утренние часы. Известно, что тяжесть осложнений АГ связана, как правило, с недостаточным ночным снижением АД у больных, а утренний подъем АД является причиной высокой частоты развития инсультов и инфарктов. По данным A. D. Bainbridge и соавт.,

остаточная концентрация через 24 часа после приема 5 мг амлодипина составляет 67%, что свидетельствует о высокой стабильности концентрации последнего на протяжении суток [44, 48].

Известно, что амлодипин метаболизируется изоферментами подсемейства цитохрома P450 (CYP)3A в печени. У взрослых из изоферментов подсемейства CYP3A функционируют CYP3A4 и CYP3A5. Активность CYP3A может значительно варьировать у различных людей и определять в конечном итоге различия в эффективности и переносимости амлодипина [49].

Следует учитывать и тот факт, что амлодипин является субстратом Р-гликопротеина. Многочисленные исследования проводились и проводятся в мире, целью которых является изучение влияния носительства того или иного генотипа по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 на работу и уровень экспрессии Р-гликопротеина. Полученные результаты весьма противоречивы [50–52]. В одной из работ было показано, что генетический полиморфизм ABCB1 оказывает некоторое влияние на фармакокинетику амлодипина, что, однако, не влечет за собой изменений фармакодинамических параметров [53].

Предполагается, что носительство генотипа ТТ приводит к повышению экспрессии гена ABCB1. В то же время в ряде исследований высказываются предположения, что носительство генотипа ТТ приводит к снижению работы Р-гликопротеина, и в результате обнаруживаются более высокие концентрации в крови лекарственных препаратов — субстратов данного белка-транспортера, и, как следствие, проявляются токсические эффекты ЛС [54, 55]. Последнее предположение подтверждается результатами исследования, согласно которому у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся гомозиготами по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 (генотип ТТ, n = 28), по сравнению с пациентами, не несущими данный генотип (генотипы СТ, n = 55, и СС, n = 20), чаще наблюдаются симптомы гликозидной интоксикации — у 57% и 13% соответственно (p = 0,0001) при его длительном приеме в дозе 0,25 мг/сут. Причиной данного феномена является то, что именно у пациентов с генотипом ТТ регистрировали более высокие значения минимальной равновесной концентрации дигоксина в плазме крови по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС. При этом выявление генотипа ТТ с чувствительностью 62% и специфичностью 84%

прогнозирует развитие симптомов гликозидной интоксикации у пациентов, принимающих дигоксин в дозе 0,25 мг/сут. Связь между концентрацией дигоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации была доказана в мультицентровом исследовании DIG, поэтому результаты, описанные выше, можно объяснить низкой активностью гликопротеина Р или низким уровнем экспрессии гена ABCB1 у пациентов с генотипом ТТ в кишечнике, печени, почках. В литературе также существуют работы, в которых авторы не обнаруживают различия в экспрессии ABCB1 и в эффективности «работы» Р-гликопротеина между носителями того или иного генотипа по полиморфному маркеру C3435T. Это еще раз доказывает необходимость дальнейших исследований разных генотипов (СС, СТ, ТТ) по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 именно с точки зрения персонализированного подхода при назначении ряда лекарственных средств, в частности амлодипина, с целью оптимизации фармакотерапии АГ.

## Заключение

Несмотря на достаточно обширный выбор ЛС для фармакотерапии АГ, имеющих в арсенале врача, контроль над уровнем АД в ряде случаев остается неудовлетворительным и с каждым годом количество людей с неконтролируемым АД увеличивается. В настоящее время доказано, что это может быть связано, помимо прочих факторов, с генетическими особенностями пациентов, которые также зачастую являются и причиной развития НЛР на ЛС. Имеется большой объем данных о влиянии полиморфизмов генов семейства цитохрома P450 на фармакологический ответ индивидуумов на то или иное лекарство. Также важную роль в фармакокинетики ЛС играет, помимо изоферментов цитохрома P450, Р-гликопротеин. Используя в клинической практике индивидуализированный подход к выбору фармакотерапии, включающий определение фенотипических признаков и генетических особенностей пациентов с АГ, возможно добиться повышения как эффективности, так и безопасности проводимой терапии. ■

## Литература

1. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Артериальная гипертензия среди мужчин и женщин Москвы в различные временные периоды // Артериальная гипертензия. 2013, т. 19, № 2, с. 102–108.
2. Верецагина Г. Н., Вихман Е. А. Изолированная систолическая артериальная гипертензия

- и сопутствующая патология у мужчин пожилого и старческого возраста // Сибирский медицинский журнал. 2011, т. 26, № 1, с. 34–40.
3. Гапонова Н. И., Абдархаманов В. Р., Чумакова Е. А. Артериальная гипертензия, осложненная гипертоническими кризами: частота и особенности течения в Москве // Дневник казанской медицинской школы. 2013, № 2, с. 51–55.
4. Гортбат Т. В., Нечесова Т. А., Ливенцева М. М., Коробко И. Ю. Артериальная гипертензия и гипомagnesия: патогенетические возможности эффективного контроля артериального давления // Лечебное дело. 2015, № 1 (41), с. 7–10.
5. Дядик А. И., Басрий А. Э., Шукина Е. В., Яровая Н. Ф. Артериальная гипертензия в 2014 г.: классификация, диагностика и лечение // Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького. 2013, № 18 (472), с. 26–31.
6. Ева Л. М., Ахаладзе Н. Г. Артериальная гипертензия в старости // Артериальная гипертензия. 2013, № 3 (29), с. 21–28.
7. Кукес В. Г., Сычев Д. А., Ших Е. В. Изучение биотрансформации лекарственных средств — путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии // Врач. 2007, № 1. С. 23–27.
8. Карпенко М. А. Артериальная гипертензия: возрастные, половые и генетические особенности. Дисс. ... д.м.н. М., 2007.
9. Клиническая фармакология: учебник / Под ред. В. Г. Кукеса. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 229–230.
10. Сычев Д. А., Муслимова О. В., Гаврисюк Е. В., Косовская А. В., Кукес В. Г. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств // Terra Medica. 2011, № 1, с. 4–9.
11. Казаков Р. Е., Сычев Д. А. Роль фармакогенетического тестирования в проведении клинических исследований новых лекарственных средств // Медицинская генетика. 2015, т. 14, № 9 (159), с. 18–23.
12. Сычев Д. А. Доказательная фармакогенетика: возможно ли это? // Биомедицина. 2015, № 2, с. 12–25.
13. Хохлов А. Л., Лилеева А. Г., Рыбачкова Ю. В., Сироткина А. М., Воронина Е. А. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2012, № 4, с. 41–44.
14. Авдеев Р. М., Пирузян А. Л., Саркисова М. К. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики // Медицинская генетика. 2010, т. 5, № 6, с. 11–15.
15. Шевченко О. В., Бычков Е. Н., Посенкова О. М., Довгалецкий П. Я., Богословская С. И., Свистунов А. А. Значение фармакогенетических исследований для оптимизации антигипертензивной терапии. 2012, № 3, с. 95–100.
16. Бородулин В. Б., Шевченко О. В., Бычков Е. Н.,

- Киселев А. Р., Решетко О. В., Просненкова О. М., Саратцев А. В., Лосев О. Э. Ассоциация полиморфизма генов CYP2D6 и CYP2C9, кодирующих белки цитохрома Р-450, со степенью артериальной гипертензии. 2011, т. 8, № 4, с. 933–937.
17. Collet J. P., Hulot J. S., Pena A., Villard E., Esteve J. B., Silvain J., Payot L., Brugier D., Cayla G., Beygui F., Bensimon G., Funck-Brentano C., Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: A cohort study // *Lancet*. 2009; 373: 309–317.
18. Ozawa S., Soyama A., Saeki M., Fukushima-Uesaka H., Itoda M., Koyano S., Sai K., Ohno Y., Saito Y., Sawada J. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2 D6, CYP2 C19, CYP3 A5 and MDR1/ABCB1 // *Drug Metab Pharmacokinet*. 2004; 19: 83–95.
19. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G. et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 71. P. 89–98.
20. Ernest S., Bello-Reuss E. P-glycoprotein functions and substrates: possible roles of MDR1 gene in the kidney // *Kidney Int Suppl*. 1998, Apr; 65: S11–17.
21. Chinn L. W., Kroetz D. L. ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise // *Clin Pharmacol Ther.* 2007. Vol. 81 (2). P. 265–269.
22. Шулькин А. В., Якушева Е. Н., Попова Н. М. Роль гликопротеина Р в рациональной фармакотерапии в кардиологии // *Национальная фармакотерапия в кардиологии*. 2013, т. 9, № 6, с. 701–707.
23. Якушева Е. Н., Черных И. В., Бирюкова А. С. Характеристика гликопротеина Р как белка транспортера лекарственных веществ // *Российский медико-биологический вестник им. ак. И. П. Павлова*. 2011, № 3, с. 142–148.
24. Drożdżik M., Stefankiewicz J., Kurzawa R., Górnik W., Baczkowski T., Kurzawski M. Association of the MDR1 (ABCB1) gene 3435 C>T polymorphism with male infertility // *Pharmacol Rep*. 2009, Jul-Aug; 61 (4): 690–696.
25. Andersen V., Ostergaard M., Christensen J., Overvad K., Tjønneland A., Vogel U. Polymorphisms in the xenobiotic transporter Multidrug Resistance 1 (MDR1) and interaction with meat intake in relation to risk of colorectal cancer in a Danish prospective case-cohort study // *BMC Cancer*. 2009, Nov 21; 9: 407.
26. Klaassen C. D., Aleksunes L. M. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation // *Pharmacol Rev*. 2010, Mar; 62 (1): 1–96. Epub 2010 Jan 26.
27. Dorn G. W. 2nd. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling // *Cardiovasc Res*. 2009, Feb 15; 81 (3): 465–473. doi: 10.1093/cvr/cvn243. Epub 2008 Sep 8.
28. Mughal W., Kirshenbaum L. A. Cell death signalling mechanisms in heart failure // *Exp Clin Cardiol*. 2011, 16 (4): 102–108.
29. Drach J., Gsur A., Hamilton G., Zhao S., Angerler J., Fiegl M., Zojer N., Raderer M., Haberl I., Andreeff M., Huber H. Involvement of P-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4, and interferon-gamma in normal human T lymphocytes // *J Blood*. 1996, Sep 1; 88 (5): 1747–1754.
30. Garrigues A., Escargueil A. E., Orlovski S. The multidrug transporter, P-glycoprotein, actively mediates cholesterol redistribution in the cell membrane // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002, Aug 6; 99 (16): 10347–10352.
31. Debry P., Nash E. A., Neklason D. W., Metherall J. E. Role of multidrug resistance P-glycoproteins in cholesterol esterification // *J Biol Chem*. 1997, Jan 10; 272 (2): 1026–1031.
32. Tessner T. G., Stenson W. F. Overexpression of MDR1 in an intestinal cell line results in increased cholesterol uptake from micelles // *Biochem Biophys Res Commun*. 2000, Jan 19; 267 (2): 565–571.
33. Шулькин А. В., Якушева Е. Н., Попова Н. М. Роль гликопротеина Р в рациональной фармакотерапии в кардиологии // *Национальная фармакотерапия в кардиологии*. 2013, т. 9, № 6, с. 701–707.
34. Bachmakov I., Werner U., Endress B., Auge D., Fromm M. F. Characterization of beta-adrenoceptor antagonists as substrates and inhibitors of the drug transporter P-glycoprotein // *Fundam Clin Pharmacol*. 2006, Jun; 20 (3): 273–282.
35. Раменская Г. В., Файнштейн С. Л., Сычев Д. А. Значение изменения функциональной активности и количества экспрессируемого Р-гликопротеина в фармакокинетике лекарственных средств // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2007, т. 70, № 1, с. 72–80.
36. Fogari R., Zoppi A., Corradi L., Preti P., Malalamani G. D., Mugellini A. Effects of different dihydropyridine calcium antagonists on plasma norepinephrine in essential hypertension // *J Hypertens*. 2000; 18: 1871–1875.
37. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and a treatment of high blood pressure // *Hypertension*. 2013; 42: 1206–1253.
38. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens*. 2013; 31: 1281–1357.
39. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Выпуск XIII. 2012. С. 156–168.
40. Opie L. H. Calcium channel antagonists. Part IV: Side effects and contraindications drug interactions and combinations // *Cardiovasc Drugs Ther*. 1988; 2: 177–189.
41. Остроумова О. Д., Мамвеев Л. Н. Амлодипин: современные аспекты применения в клинической практике // *Справочник поликлинического врача*. 2014, № 6, с. 18–20.
42. Чеча О. А. Исследование стереоизомеров амлодипина хроматографическими методами и изучение их фармакокинетики. Дисс. ... к.б.н. М., 2011.
43. Леонова М. В. Современный взгляд на амлодипин и новые препараты S-амлодипина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011, т. 10, № 4, с. 117–120.
44. Bainbridge A. D., Herlihy., Meridith P. A., Elliot H. L. A comparative assessment of amlodipine and felodipineER: pharmacokinetic and pharmacodynamic in incites // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2003, 45: 425–430.
45. Abernethy D. R. The pharmacokinetic profile of amlodipine // *Am Heart J*. 1989; 118: 1100–1103.
46. Инжутова А. И. Положительные эффекты амлодипина в лечении пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*. 2012, т. 14, № 5, с. 2–17.
47. Морозова Т. Е., Андрущишина Т. Б. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина // *Лечащий Врач*. 2013. № 2. С. 7–12.
48. Meredith P. A., Elliott H. L. Clinical pharmacokinetics of amlodipine // *Clin Pharmacokinet*. 1992; 22: 22–31.
49. Li W. W., Wallhagen M. I., Froelicher E. S. Hypertension control, predictors for medication adherence and gender differences in older Chinese immigrants // *J Adv Nurs*. 2008; 61: 326–335. doi: 10.1111/j.1365–2648.2007.04537.
50. Li Y., Wang Y., Sun J., Li Y., Yang L. Distribution of the functional MDR1 C3435 T polymorphism in the Han population of China // *Swiss Med. Wkly*. 2006. Vol. 136 (23–24). P. 377–382.
51. Moriya Y., Nakamura T., Horinouchi M., Sakaeda T., Tamura T., Aoyama N., Shirakawa T., Gotoh A., Fujimoto S., Matsuo M., Kasuga M., Okumura K. Effects of polymorphisms of MDR1, MRP1, and MRP2 genes on their mRNA expression levels in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects // *Biol Pharm Bull*. 2002, Oct; 25 (10): 1356–1359.
52. Benyamina A., Bonhomme-Faivre L., Picard V., Sabbagh A., Richard D., Blecha L., Rahioui H., Karila L., Lukasiewicz M., Farinotti R., Picard V., Marill C., Reynaud M. Association between ABCB1 C3435 T polymorphism and increased risk of cannabis dependence // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009, Oct 1; 33 (7): 1270–1274.
53. Игнатъев И. В. Полиморфизм гена MDR1: популяционные и фармакогенетические аспекты. Дис. ... к.б.н. М., 2007.
54. Han J. Y., Lim H. S., Yoo Y. K., Shin E. S., Park Y. H., Lee S. Y., Lee J. E., Lee D. H., Kim H. T., Lee J. S. Associations of ABCB1, ABCG2, and ABCG2 polymorphisms with irinotecan-pharmacokinetics and clinical outcome in patients with advanced non-small cell lung cancer // *Cancer*. 2007, Jul 1; 110 (1): 138–147.
55. Moriya Y., Nakamura T., Horinouchi M., Sakaeda T., Tamura T., Aoyama N., Shirakawa T., Gotoh A., Fujimoto S., Matsuo M., Kasuga M., Okumura K. Effects of polymorphisms of MDR1, MRP1, and MRP2 genes on their mRNA expression levels in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects // *Biol Pharm Bull*. 2002, Oct; 25 (10): 1356–1359.

# Синдром раздраженного кишечника: современные представления о заболевании и перспективы терапии

И. Б. Хлынов\*, <sup>1</sup>, доктор медицинских наук

Е. Б. Фрезе\*\*, кандидат медицинских наук

О. А. Рябинина\*\*\*

М. В. Чикунова\*, кандидат медицинских наук

О. М. Хромцова\*, доктор медицинских наук

Р. И. Акименко\*

\* ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ, Екатеринбург

\*\* МЦ «Уральский», Екатеринбург

\*\*\* МУ ГКБ № 40, Екатеринбург

**Резюме.** Проведенное исследование продемонстрировало достоверно лучшие результаты эффективности комбинированной терапии у больных с синдромом раздраженного кишечника с применением масляной кислоты с инулином по сравнению с монотерапией спазмолитиком, без различий в безопасности.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, болевой синдром, терапия, масляная кислота, инулин.

**Abstract.** The conducted study demonstrated authentically best results of combined therapy efficiency in patients with irritated intestine syndrome, in application of butyric acid combined with inulin, as compared to monotherapy with spasmolytics, with no difference in safety.

**Keywords:** irritated intestine syndrome, pain syndrome, therapy, butyric acid, inulin.

**С**индром раздраженного кишечника одно из самых распространенных функциональных гастроэнтерологических заболеваний в клинической практике. Определение синдрома раздраженного кишечника (СРК), данное Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organisation, WGO) в 2009 г., характеризует рассматриваемую патологию как функциональное расстройство кишечника, при котором абдоминальная боль или дискомфорт ассоциируется с дефекацией и/или изменением в его схеме [1].

Распространенность СРК в популяции колеблется от 2,9% до 22%, что приводит к высокой доле пациентов с данной патологией в практике семейного врача и врача-гастроэнтеролога, а также значительным косвенным и прямым затратам систем здравоохранения во всем мире [1–3].

Эпидемиологическими особенностями СРК являются преобладание заболеваемости среди женской популяции, а также первое обращение пациента к врачу в возрасте до 50 лет. В ряде случаев симптомы развиваются в детском возрасте, причем частота распространенности СРК среди детей соответствует взрослой популяции. Описана тенденция по уменьшению частоты развития СРК в старших возрастных группах [1].

Важнейшими общими характеристиками СРК являются, с одной стороны, отсутствие данных о связи патологии с повышенным риском развития колоректального рака или воспали-

тельных заболеваний кишечника [3]. С другой стороны, длительное персистирование заболевания и значительное снижение качества жизни пациентов заставляет их прибегать к повторным консультациям врача, многократным исследованиям и длительной, часто не имеющей доказательной базы терапии.

Этиология СРК до настоящего времени не определена, несмотря на выделение СРК в качестве нозологической формы в соответствии с Международной классификацией болезней. С академической точки зрения, рассматриваемая патология принадлежит больше к «клиническому синдрому», чем определенной нозологии.

Патогенетические механизмы формирования СРК, очевидно, разнообразны при различных клинических формах данного заболевания. Особое место отводится моторной дисфункции кишечника и в значительной степени феномену висцеральной гиперчувствительности [4, 5]. Висцеральная гиперчувствительность как патогенетический механизм СРК считается универсальным и релевантным для данной патологии [3]. Соответственно, наиболее перспективными терапевтическими стратегиями в современной терапии СРК считается поиск и получение доказательств клинической эффективности препаратов, влияющих на моторику кишечника и висцеральную чувствительность. Важное место в ряду последних достижений науки и практики отводится изучению и применению короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в частности масляной кислоты [6, 7].

Исследования продемонстрировали влияние КЦЖК на выработку регуляторного пептида РYY, который, в свою

<sup>1</sup> Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru

очередь, замедляет моторику толстой и тонкой кишки, модулирует илеотолстокишечное торможение и колоподвздошный рефлекс [8–10]. Функция масляной кислоты определяется ее взаимодействием с рецепторами на мембранах колоноцитов (GPR41, GPR43, 5-HT-4). Бутират, в отличие от других КЦЖК, также способен усиливать моторику кишки путем повышения ацетилирования НЗ-гистонов в нейронах кишечника. Выявленные эффекты бутирата на моторику кишки, что особенно важно, являются дозозависимыми [9, 11–15].

Наиболее интересным и перспективным, в рамках терапевтического применения, безусловно, является выявленный феномен влияния масляной кислоты на висцеральную чувствительность у здоровых добровольцев. Данный эффект объясняется увеличением порога чувствительности висцеральных механорецепторов, увеличением высвобождения серотонина (5-HT), модификацией уровня продукции YY-гормона [16, 17].

Согласно действующему международному соглашению — Римским критериям III от 2006 г. [4], диагноз СРК устанавливают при наличии рецидивирующей абдоминальной боли или дискомфорта в области живота в течение трех дней каждого месяца за последние три месяца в сочетании с двумя или более из следующих признаков: улучшение состояния после дефекации; ассоциация с изменением частоты и формы стула. Дополнительными симптомами в диагностике СРК являются: патологическая частота стула (< 3 раз в неделю или > 3 раз в день); патологическая форма стула — комковатый/твердый или жидкий/водянистый стул; натуживание при дефекации; императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие живота.

Классификация СРК, в соответствии с Римскими критериями III, выделяет:

- 1) СРК с преобладанием запора (IBS-C);
- 2) СРК с преобладанием диареи (IBS-D);
- 3) смешанный СРК (IBS-M);
- 4) неклассифицируемый СРК (IBS-U).

Поскольку в разные периоды времени может преобладать запор, сменяющийся поносом, и наоборот, предлагается использовать термин «перемежающийся СРК» (IBS-A).

Также могут быть использованы другие классификации, основанные на наличии отягощающих факторов (ВГО, 2009): постинфекционный СРК (ПИ-СРК); СРК, связанный с определенными пищевыми продуктами; СРК, связанный со стрессом.

Диагностические мероприятия при СРК проводят в рамках стратегии «диагноза исключения», основой которой является исключение других заболеваний кишечника, в первую очередь представляющих угрозу здоровью и жизни пациента.

Комплекс обязательных исследований включает: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование (общий билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, γ-глутаматтранспептидаза, глюкоза, креатинин), копрограмму, анализ кала на скрытую кровь. Целесообразно определение уровня тканевой трансглутаминазы, концентрации тиреотропного гормона и фекального кальпротектина. К перечню инструментальных методов исследования относятся: ректороманоскопия, колоноскопия с биопсией, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, электрокардиограмма, эзофагогастродуоденоскопия.

Лечение больных СРК включает нормализацию образа жизни, соблюдение диеты (выбор пищевых продуктов зависит от клинической формы СРК), применение методов психотерапии, назначение лекарственных средств.

В основу выбора лекарственной терапии СРК, согласно рекомендациям Римских критериев III, положена симптомати-

ческая терапия ведущего клинического синдрома. В частности, для купирования абдоминальной боли, с учетом зарегистрированных в Российской Федерации препаратов, предлагается назначать пациентам с СРК лекарственные средства из группы спазмолитиков, трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. При варианте СРК с диареей в терапию предлагается включать лоперамид, а при СРК с запором — слабительные препараты (псиллиум, лактулозу, макрогол).

Важно отметить что, с учетом национальных особенностей организации медицинской помощи в Российской Федерации, терапия СРК на основании Приказа Министерства здравоохранения России от 15.06.15 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» должна соответствовать национальным клиническим рекомендациям и Федеральным стандартам медицинской помощи. Национальные рекомендации диагностики и лечения взрослых пациентов с СРК опубликованы на сайте Российской гастроэнтерологической ассоциации ([www.gastro.ru](http://www.gastro.ru)). Федеральные стандарты ведения больных СРК утверждены Приказами Министерства здравоохранения России № 774н от 09.11.2012 г. и 1420н от 24.12.2012 г.

Существующие международные и национальные соглашения по терапии СРК дают практическому врачу определенный комплекс терапевтических возможностей курации больных СРК, который, как показывают многочисленные исследования, демонстрирует определенную, но не достаточную эффективность. Указанное побуждает исследователей к поиску и доказательству эффективности новых схем терапии пациентов с СРК.

Проведено собственное проспективное, рандомизированное, контролируемое, открытое исследование, целью которого явилось изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии с включением спазмолитика (тримебутина) и масляной кислоты с инулином (Закофалька) у больных СРК.

## Материалы и методы исследования

Критериями включения в исследование явились: установленный диагноз СРК, возраст от 18 до 50 лет, информированное согласие. Критерии исключения из исследования: суб- и декомпенсированная соматическая патология, операции в анамнезе на органах брюшной полости и малого таза, онкологические заболевания, в том числе ранее перенесенные, прием антибактериальных препаратов и препаратов для лечения СРК до 3 месяцев до начала исследования.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 35 пациентов (24 женщины и 11 мужчин), получающие в течение 4 недель тримебутин (Тримедат) 200 мг 3 раза в день. Во 2-ю (основную) группу вошли 35 пациентов (24 женщины и 11 мужчин), получающие также 28 дней тримебутин 200 мг 3 раза в день и масляную кислоту в комбинации с инулином (Закофальк) по 1 табл. 3 раза в день. Возраст больных 1-й группы составил 39,5 (33,0 ± 49,0) года, 2-й группы — 38,0 (32,0 ± 49,0) лет. Исследование в 1-й группе завершил 31 больной, во 2-й группе 34 пациента. Причиной исключения пациентов из исследования стала неявка на контрольный визит.

Пациенты после информированного согласия заполняли опросник, включающий информацию о симптомах СРК, которые испытывал пациент до и во время лечения. Критериями оценки эффективности явились следующие показатели:

1. Показатель «Длительность болевого симптома» рассчитывался по количеству дней, в течение которых пациент испытывал абдоминальную боль на фоне терапии.

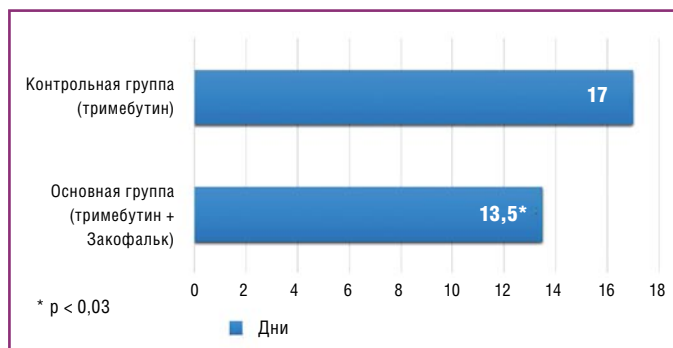


Рис. 1. Длительность болевого симптома у пациентов с СРК на фоне лечения

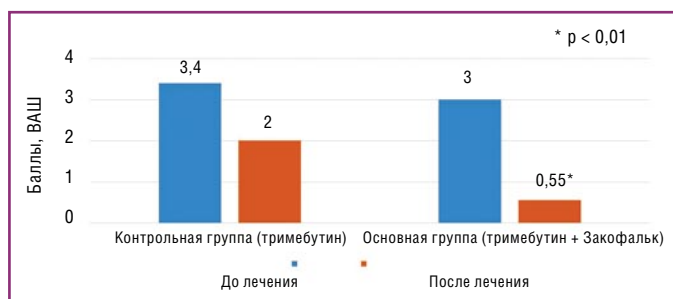


Рис. 2. Интенсивность болевого симптома у пациентов с СРК до и после лечения

| Результаты эффективности терапии больных СРК              |                       |                      |                                   |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Показатели                                                | Контрольная группа    | Основная группа      | Достоверность различий, $p_{1,2}$ |
|                                                           | Me (25 ± 75) (1)      | Me (25 ± 75) (2)     |                                   |
| Длительность болевого симптома, дни                       | 17,0<br>(13,0 ± 18,0) | 13,5<br>(8,0 ± 15,0) | $p_{1,2} < 0,03$                  |
| Интенсивность болевого симптома до лечения, баллы         | 3,4<br>(1,9 ± 4,0)    | 3,0<br>(2,6 ± 3,7)   | $p_{1,2} = 0,63$                  |
| Интенсивность болевого симптома после лечения, баллы      | 2,0*<br>(0,6 ± 2,0)   | 0,55*<br>(0,3 ± 1,0) | $p_{1,2} < 0,01$                  |
| Длительность вздутия живота, дни                          | 10,0<br>(4,0 ± 16,0)  | 5,0<br>(3,0 ± 14,0)  | $p_{1,2} = 0,12$                  |
| Длительность чувства неполного опорожнения кишечника, дни | 11,0<br>(5,0 ± 17,0)  | 9,0<br>(7,0 ± 14,0)  | $p_{1,2} = 0,28$                  |
| Удовлетворенность терапией, %                             | 53<br>(17 ± 63)       | 67<br>(57 ± 72)      | $p_{1,2} = 0,047$                 |

Примечание. \* различия показателя до и после лечения достоверны ( $p < 0,05$ ).

- Показатель «Интенсивность болевого симптома до лечения» вычислялся как среднее значение баллов, набранных больным за 7-дневный период до начала терапии по десятибалльной визуально-аналоговой шкале.
- Показатель «Интенсивность болевого симптома после лечения» вычислялся как среднее значение баллов, набранных больным за 7-дневный период после терапии по десятибалльной визуально-аналоговой шкале.
- Показатель «Длительность вздутия живота» рассчитывался как количество дней, на протяжении которых пациент испытывал этот симптом на фоне терапии.

5. Показатель «Длительность чувства неполного опорожнения кишечника» рассчитывался как количество дней, на протяжении которых пациент испытывал этот симптом на фоне терапии.

6. Показатель «Удовлетворенность терапией» определялся в виде субъективной оценки пациентом эффективности терапии, в процентах (от 0 до 100).

Статистическая обработка проведена с использованием прикладных программ Statistica 6.0. Нормальность распределения данных проверялась критерием согласия распределений Шапиро–Уилкса (W). Значения всех изучаемых признаков достоверно отличались от нормального по W-критерию ( $p < 0,05$ ), вследствие чего использовались непараметрические критерии. Непрерывные величины были представлены в виде медианы (Me) и 25-й и 75-й процентилей (25 ± 75). Достоверный уровень значимости определялся при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Анализ рассматриваемых параметров у пациентов контрольной группы, получающих монотерапию спазмолитиком, установил, что болевой симптом сохранялся в течение 17,0 (13,0 ± 18,0) дней, вздутие живота на протяжении 10,0 (4,0 ± 16,0) дней и чувство неполного опорожнения кишечника в течение 11,0 (5,0 ± 17,0) дней. Интенсивность болевого симптома до лечения пациенты оценивали в 3,4 (1,9 ± 4,0) балла, а после курса терапии в 2,0 (0,6 ± 2,0) балла. Подтверждена положительная и достоверная динамика интенсивности болевого симптома после монотерапии спазмолитиком ( $p < 0,01$ ). Показатель «удовлетворенность терапией» у пациентов контрольной группы составил 53% (17 ± 63).

В основной группе, где пациентам назначалась комбинированная терапия, длительность болевого симптома составила 13,5 (8,0 ± 15,0) дней, вздутие живота и чувство неполного опорожнения кишечника фиксировались пациентами 5,0 (3,0 ± 14,0) и 9,0 (7,0 ± 14,0) дней соответственно. Интенсивность болевого симптома до лечения пациенты оценивали в 3,0 (2,6 ± 3,1) балла, а после курса терапии показатель снизился до 0,55 (0,3 ± 1,0) балла. Подтверждена положительная и достоверная динамика интенсивности болевого симптома после комбинированной терапии спазмолитиком и масляной кислотой с инулином ( $p < 0,01$ ). Показатель «удовлетворенность терапией» у пациентов основной группы составил 67% (57 ± 72).

Сравнительный анализ изучаемых показателей установил, что длительность болевого симптома на фоне комбинированной терапии наблюдалась достоверно меньше ( $p < 0,03$ ) (рис. 1). При этом если показатель «интенсивность болевого симптома до лечения» в контрольной и основной группах достоверных отличий не имел, то после лечения он был достоверно ниже в группе пациентов, получающих комбинированную терапию ( $p < 0,01$ ) (рис. 2). Такие симптомы, как вздутие живота и чувство неполного опорожнения кишечника не имели достоверных различий в сравниваемых группах. Статистический анализ различий показателя «удовлетворенность терапией» был достоверно выше в группе пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую спазмолитик и масляную кислоту с инулином ( $p = 0,047$ ). Результаты исследования представлены в таблице. Нежелательных лекарственных реакций во время проведения терапии в основной и контрольной группе, потребовавших отмены лечения, не выявлено.

## Заключение

Проведенное исследование демонстрирует положительное влияние монотерапии спазмолитиком (тримебутин в дозе 200 мг

3 раза в день) на интенсивность болевого симптома у пациентов с СРК. Однако при использовании комбинированной терапии (тримебутин в дозе 200 мг 3 раза и масляной кислоты с инулином (Закофальк) по 1 табл. 3 раза в день) наблюдается как сокращение продолжительности абдоминальной боли в процессе терапии, так и интенсивности абдоминальной боли.

Исследование не выявило различий между сравниваемыми группами в показателях, оценивающих такие симптомы СРК, как вздутие живота и чувство неполного опорожнения кишечника. Субъективная оценка удовлетворенности терапией больными СРК была выше в группе пациентов, в лечение которых включался препарат масляной кислоты с инулином (Закофальк).

На фоне проведения комбинированной терапии (тримебутин и масляная кислота с инулином) нежелательных лекарственных реакций не зарегистрировано. ■

# Литература

1. www.worldgastroenterology.com/guideline-ibs/irritable-bowel-sindrome-ibs-russian.
2. Longstreth G. F., Wilson A., Knight K. et al. Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U. S. managed care perspective // Am J Gastroenterol. 2003; 98: 600–607.
3. www.worldgastroenterology.com/guideline-ibs/irritable-bowel-sindrome-ibs-english.
4. Drossman D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // Gastroenterology. 2006; 130 (5): 1377–1390.
5. Lembo T., Naliboff B., Munakata J. et al. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome // Am J Gastroenterol. 1999; 94: 1320–1326.
6. Cummings J. Y., Rombeau J. L., Sakata T. (eds). Physiological and Clinical Aspects of Short-Chain Fatty Acids. Cambridge University Press. 2004. 596 p.
7. Hu S., Dong T. S., Dalai S. R., Wu F., Bissonnette M., Rwon J. H. et al. The microbe — derived short chain fatty acid butyrate targets miRNA-dependent p21 gene expression in human colon cancer // PLoS ONE. 2011; 6 (1): e16221.
8. Cherbut C. Lactulose and colonic motility // Annales de Gastroenterologie et d'Hepatology. 1998; 34 (2): 85–94.
9. Cherbut C., Aube A. C., Blottiere H. M., Galmiche J. P. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // Scand. J. Gastroenterology. 1997; 32 (Suppl. 222): 58–61.
10. Nieuwenhuijs V. B., Verheem A., Van Duijvenbode-Beumer H. et al. The role of interdigestive small bowel motility in the regulation of gut microflora, bacterial overgrowth, and bacterial translocation in rats // Annals of Surgery. 1998; 228 (2): 188–193.
11. Ардатская М. Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения [пособие]. М.: Форте принт. 2014. С. 64.
12. Canani R. B., Di Costanzo M., Leone L., Pedata M., Meli R., Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases // World J Gastroenterol. 2011; 17 (12): 1519–1528.
13. MacFabe D. F. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders // Microb Ecol. Health Dis. 2012; 23. DOI: 10.3402/mehd.v23 i0.19260.
14. Soret R., Chevalier J., De Coppel P. et al. Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats // Gastroenterology. 2010; 138 (5): 1772–1782.
15. Tazoe H., Otomo Y., Kaji I. et al. Roles of short-chain fatty acids receptors GPR41 and GPR43 on colonic functions // J Physiol Pharmacol. 2008; 59 (Suppl 2.): 251–262.
16. Kilkens T. O., Honig A., van Nieuwenhoven M. A., Riedel W. J., Brummer R. J. Acute tryptophan depletion affects braingut responses in irritable bowel syndrome patients and controls // Gut. 2004; 53 (12): 1794–1800.
17. Vahoutin 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–e76.

## 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

# Сосудистые аномалии легочного круга кровообращения как причина кровохарканья у женщины с бронхиальной астмой

С. И. Овчаренко<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

В. Д. Паршин, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Капустина, кандидат медицинских наук

Н. В. Морозова, кандидат медицинских наук

А. А. Балахонов

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

**Резюме.** Рассмотрены причины развития легочных кровохарканий и кровотечений у больных бронхиальной астмой. Описаны легочные артериовенозные мальформации — клиническая картина, методы диагностики, подходы к лечению. Приведен клинический случай.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, кровохарканье, легочные кровотечения, легочные артериовенозные мальформации.

**Abstract.** The reasons of pulmonary blood spitting and bleeding in patients with bronchial asthma were considered. Pulmonary arteriovenous malformations were described— clinical representation, diagnostic methods, approaches to treatment. A clinical case was given.

**Keywords:** bronchial asthma, blood spitting, pulmonary bleeding, pulmonary arteriovenous malformations.

**К**ровохарканье и легочное кровотечение — респираторные симптомы, которые могут приводить к развитию грозных осложнений, таких как массивная кровопотеря, аспирационная пневмония и асфиксия пациента выделяющейся кровью. В клинической практике для разграничения этих понятий чаще всего используют количество выделившейся крови. Так, под кровохарканьем понимают откашливание из дыхательных путей отдельных прожилков крови или небольшой примеси в мокроте ярко-красного цвета. Легочное кровотечение определяют как более массивное выделение крови в чистом виде из дыхательных путей или в виде обильной примеси к мокроте (в объеме более 100 мл или 200 мл крови).

Причиной развития легочных кровохарканий и кровотечений может быть один или сочетание нескольких факторов, к которым относятся врожденная или приобретенная патология легких, сердечно-сосудистой системы, пищевода, болезни системы крови, системные заболевания, реже инфекционные и паразитарные. Нередко предрасполагающими моментами служат травма грудной клетки, резкое повышение внутригрудного давления, психоэмоциональное напряжение, нарушение целостности сосудистой стенки, применение антикоагулянтов и некоторые другие факторы.

В связи с тем что легочные кровотечения более опасны для пациента, а также учитывая сообщения описываемой нами больной о том, что при впервые возникшем кровохарканьи у нее выделилось более 200 мл кровавых сгустков, мы в статье особое внимание уделим ангиодисплазии как наиболее частой причине легоч-

ных кровотечений в настоящее время.

Структура нозологий, вызывающих легочные кровотечения, за последние десятилетия претерпела существенные изменения. Если в середине прошлого столетия большинство легочных кровотечений наблюдалось у больных деструктивными формами туберкулеза, абсцессом, гангреной и распадающимся раком легкого, то в настоящее время легочные кровотечения чаще происходят из сосудов большого круга кровообращения при хронических воспалительных заболеваниях легких.

Среди относительно нечасто встречающихся причин легочного кровотечения или кровохарканья являются пороки развития сосудов легких или ангиодисплазии, при которых могут возникать патологические соустья или открываться ранее закрытые межсосудистые шунты как в системе малого или большого кругов кровообращения, так и между двумя системами кро-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
svetftk@mail.ru

вообращения. Менее неблагоприятной сосудистой аномалией служит шунтирование артериальной оксигенированной крови из бронхиальных артерий в легочные вены, более неблагоприятной и клинически более значимой является ангиодисплазия со сбросом венозной неоксигенированной крови в большой круг кровообращения, минуя легочную капиллярную сеть. В доступной литературе среди сосудистых заболеваний легких, приводящих к легочным кровотечениям, наибольшее внимание в настоящее время уделяется легочным артериовенозным мальформациям (ЛАВМ), чему способствует развитие и внедрение в практику различных рентгенэндоваскулярных хирургических методов лечения в противовес радикальным инвазивным вмешательствам.

ЛАВМ ранее была описана в литературе под множеством названий: доброкачественная кавернозная гемангиома легких, легочный артериовенозный ангиоматоз, гамартоматозная гемангиома легких, артериовенозная аневризма легких, артериовенозная фистула легких и другие.

Первое описание ЛАВМ у 12-летнего ребенка было дано Т. Churton в 1987 г. [1]. Начиная с 1980-х гг. в литературе периодически стали публиковаться работы об успешном лечении ЛАВМ при помощи малоинвазивных рентгенэндоваскулярных методов (эмболизации) [2, 3]. В настоящее время продолжается сравнение эффективности и безопасности радикальных хирургических и малоинвазивных методов лечения ЛАВМ.

Четкие статистические данные о частоте встречаемости ЛАВМ отсутствуют, однако распространенность заболевания не превышает 2–3 случая на 100 тыс. населения. Встречаемость ЛАВМ у мужчин и женщин приблизительно одинакова. Довольно часто ЛАВМ ассоциируют с множественными геморрагическими телеангиэктазиями, наиболее известными как синдром Рандю–Ослера–Вебера: до 90% пациентов с ЛАВМ диагностируют также этот синдром [4]. Согласно статистическим данным чаще встречаются односторонние ЛАВМ. До 70% больных имеют поражения в нижних долях легких. Размер ЛАВМ колеблется в среднем от 1 до 5 см, но в ряде случаев может достигать 10 см в диаметре.

Что касается ангиодисплазий легкого, то они представляют собой патологические сообщения между артери-

альной и венозной системами легкого посредством прямых соустьев, сети шунтов (микрофистул) или различного рода гемангиом, которые могут располагаться как в глубине легочной ткани, так и субплеврально. Величина артериовенозного сброса может колебаться от 20% до 80% от объема циркулирующей крови, что определяет степень выраженности клинических проявлений заболевания. Единичные образования менее 2 см в диаметре не сопровождаются какой-либо симптоматикой. Клинические симптомы отмечаются при множественных ангиодисплазиях или размере ЛАВМ свыше 2 см.

Классическая картина ЛАВМ включает жалобы на одышку, кровохарканье или легочные кровотечения, реже встречаются цереброваскулярные нарушения и транзиторные ишемические атаки. Превалирующее большинство пациентов предъявляет жалобы на одышку, интенсивность которой зависит от степени гипоксемии. Выраженность одышки может возрастать при переходе от горизонтального положения к вертикальному, что происходит вследствие увеличения кровотока в нижних отделах легких, где чаще локализуется ЛАВМ, и усугубления шунтирования неоксигенированной крови. При осмотре больных с ангиодисплазиями обращают на себя внимание такие проявления хронической гипоксемии, как диффузный цианоз кожных покровов, изменения формы ногтей, приобретающих вид «часовых стекол», и изменения пальцев рук и ног в виде «барабанных палочек». Одним из постоянных компенсаторных изменений крови в ответ на артериовенозное шунтирование является эритроцитоз или полицитемия и повышение уровня гемоглобина.

Достоверная диагностика ЛАВМ возможна уже при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Для данной ангиодисплазии характерно усиление сосудистого рисунка в прикорневых зонах, а также обнаружение патологической тени, локализуемой главным образом в периферических отделах нижних долей легких. Характерным признаком является связь дополнительной тени с корнем легкого, что делает ее похожей на комету. Однако далеко не всегда обзорная рентгенограмма может выявить ЛАВМ. С большей точностью определить количество и анатомические характеристики аномалий легочных сосудов

позволяет спиральная компьютерная томография высокого разрешения с внутривенным контрастным усилением.

Наиболее точными и информативными методами исследования при ангиодисплазии легких являются контрастные исследования: ангиопульмонография и бронхиальная артериография, позволяющие не только определить число, размер и диаметр артерий, вовлеченных в процесс, но и напрямую измерить давление и исследовать газовый состав крови того или иного круга кровообращения. Избегать инвазивных методов исследования, особенно при невозможности их проведения, может позволить тест с микропузырьками (bubble-test) — одна из простых и доступных методик контрастной эхокардиографии, используемой в современной кардиологии для оценки право-левых сбросов крови при пороках сердца, однако по информативности сильно уступающая инвазивным исследованиям [5]. Несмотря на этот метод диагностики, неоспоримым считается тот факт, что все пациенты с ЛАВМ должны быть прооперированы — либо радикально, либо малоинвазивно. Обе лечебные тактики позволяют ликвидировать межсосудистые шунты и предотвратить развитие грозных осложнений. Отказ больного от оперативного лечения сопряжен с высоким риском летального исхода и ведет к быстрому прогрессированию заболевания с развитием тяжелых тромбоэмболических осложнений или легочных кровотечений.

К радикальному методу лечения сосудистых аномалий легких относят открытую операцию в объеме пульмонэктомии или резекции легкого в пределах анатомических границ поражения. Менее инвазивными способами лечения ангиодисплазий легких служат рентгенэндоваскулярные методы лечения. В доступной литературе продолжается обсуждение преимуществ той или иной оперативной тактики.

До середины прошлого века только хирургическое лечение данной патологии рассматривалось как единственная эффективная и безопасная тактика ведения больного при ограниченных формах ангиодисплазий, в частности ЛАВМ. Открытая операция показана пациентам с большими центрально расположенными сосудистыми образованиями, с короткими приводящими артериями, с субплеврально расположенными образованиями, кото-

рые могут разорваться, а также при продолжающемся массивном легочном кровотечении. Вероятность рецидива при инвазивном лечении не превышает 2% [6].

В последние три десятилетия достойной альтернативой открытой операции у больных с ЛАВМ, межсудистыми шунтами и фистулами становится рентгеноэндоваскулярная окклюзия легочных артериальных сосудов, вовлеченных в патологический процесс. Этот метод менее инвазивный, при необходимости его можно использовать повторно. Для ангиографической окклюзии сосудистой аномалии в качестве эмболизирующего материала используют различного типа материал: съемные баллончики (впервые в 1977 г. описал W. Porstmann), металлические спирали C. Gianturco (впервые использованы в 1975 г.), ивалон (поливинил) и другие. Убедительных преимуществ использования баллона или спиралей для окклюзии сосудов не отмечено ни одним из авторов. Выбор определяется диаметром и числом артерий, которые предстоит окклюдировать.

После лечения все пациенты подлежат динамическому наблюдению в течение ближайших нескольких лет в связи с возможным рецидивированием легочных ангиодисплазий, особенно при сохраняющихся патогенетических факторах. По сравнению с открытой операцией после рентгеноэндоваскулярной окклюзии сосудистой аномалии риск рецидива, к сожалению, выше, в связи с чем наряду с ежегодной рентгенографией органов грудной клетки и пульсоксиметрией требуется также динамический контроль картины компьютерной томографии. В то же время пациенты с ЛАВМ, прошедшие резекцию легкого, не требуют столь сложного послеоперационного наблюдения.

Ниже приводим клиническое наблюдение, в котором отражена сложность дифференциальной диагностики легочного кровотечения/кровохарканья и возможности рентгеноэндоваскулярных методов лечения ангиодисплазии легких.

Пациентка И., 56 лет, поступила в терапевтическое отделение ФТК УКБ № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова 07.09.2015.

При поступлении предъявляла жалобы на кашель с отделением небольшого количества мокроты слизистого характера, свистящее дыхание, одышку

при умеренной физической нагрузке, общую слабость, потливость.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась в 1949 г. в Москве, росла и развивалась соответственно возрасту, получила среднее специальное образование по профессии «парикмахер». Однако, работая парикмахером, при частом контакте с красками для волос, лаками начинали беспокоить заложенность носа, приступообразный кашель, в связи с чем сменила вид деятельности и в настоящее время работает кассиром в театре. Из семейного анамнеза известно, что отец умер в 56 от рака гортани, мать — в 85 лет (о заболеваниях информации нет), сестра, дети — практически здоровы. Пациентка эпизодически курит, выкуривая до 3 сигарет в день (индекс курящего человека менее 5 пачек/лет), алкоголем не злоупотребляет. Из перенесенных заболеваний отмечает острый калькулезный холецистит, панкреатит, осложнившийся панкреонекрозом в 1983 г., гипертоническая болезнь с 1982 г., с максимальными подъемами уровня артериального давления до 180/100 мм рт. ст. без приема регулярной гипотензивной терапии. Гипотиреоз на протяжении 10 лет, медикаментозно компенсированный (L-тироксин 75 мкг). В 1982, 1994 гг. проведено кесарево сечение. В аллергологическом анамнезе обращает на себя внимание возникновение заложенности носа и приступообразного кашля при контакте со средствами бытовой химии и парфюмерии. При приеме антибиотиков пенициллинового ряда возникает крапивница.

Из анамнеза заболевания известно, что с детского возраста отмечает частые простудные заболевания (до 3–4 раз в год), страдает вазомоторным ринитом. Приступообразный кашель также беспокоит пациентку с детского возраста. За медицинской помощью не обращалась. С апреля текущего года появилось свистящее дыхание и одышка. 18.04.2015 г. в предутренние часы возник приступ кашля, сопровождавшийся кровохарканьем, откашливанием сгустков крови вишневого цвета, со слов больной до 200 мл. Была госпитализирована в ГКБ по месту жительства, где при обследовании на компьютерной томографии органов грудной клетки от 22.04.2015 в нижней доле левого легкого (сегменты S9–10) были выявлены сливающиеся фокусы уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и единичные, более

плотные перибронхиальные очаги, что было расценено как картина поствоспалительных изменений в нижней доле левого легкого, предположительно аспирационного генеза. По данным бронхоскопии выявлена локальная кровотоочивость в верхнедолевом бронхе справа. Во время нахождения на стационарном лечении возникали еще два эпизода кровохарканья, купированные, как и предыдущие, внутривенным введением эпсилонаминапроновой кислоты и приемом Дицинона. Причины кровохарканья установлены не были. В повторных анализах мокроты микобактерии туберкулеза отсутствовали. Вместе с тем по выписке домой пациентке было рекомендовано амбулаторно посетить фтизиатра, однако больная к фтизиатру не обратилась, и тщательное обследование для исключения туберкулеза как причины кровохарканья было проведено во время следующей госпитализации в ГКБ в июле 2015 г. Повторный эпизод кровохарканья возник 05.05.2015 г., купированный больной самостоятельно приемом Дицинона, эпсилонаминапроновой кислоты и не потребовавший госпитализации.

26 июля 2015 г. в предутренние часы очередной приступ кровохарканья не удалось купировать самостоятельно, была повторно госпитализирована в ГКБ по месту жительства. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки от 10.08.2015 г. в S3 и S9 справа обызвествленный очаг до 2 мм в диаметре, немногочисленные очаги линейного и очагового фиброза в обоих легких, перибронхиальные зоны уплотнения по типу «матового стекла», сливающиеся друг с другом в базальных сегментах нижней доли левого легкого. При бронхоскопии грубых органических изменений в бронхиальном дереве не выявлено. Отмечалась лишь повышенная контактная кровотоочивость слизистой верхнедолевых бронхов на фоне кашля. При сканиграфии легких нарушения перфузии и вентиляции легких, с преобладанием вентиляционных нарушений. Больная была тщательно обследована у фтизиатра с проведением диагностических проб, данных за туберкулез не получено. Вновь состояние с учетом данных МСКТ органов грудной клетки было расценено как поствоспалительные изменения в легких, предположительно аспирационного генеза. Повторная терапия эпсилонаминапроновой кисло-

той, Дициноном оказалась успешной. Кровохарканье не рецидивировало. Причина кровохарканья по-прежнему оставалась неуточненной. В сентябре 2015 г. кашель, одышка и свистящее дыхание усилились, и пациентка, опасаясь повторения кровохарканья, обратилась в поликлиническое отделение Первой университетской клинической больницы Первого МГМУ им. И. М. Сеченова и была госпитализирована в Факультетскую терапевтическую клинику.

При поступлении состояние больной относительно удовлетворительное. Температура тела 36,7 °С. Рост 162 см, вес 77 кг. ИМТ 29,3 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Периферические лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены. Отеков нет. В легких дыхание проводится во все отделы, над всей поверхностью в большом количестве выслушиваются грубые жужжащие и свистящие сухие хрипы. Число дыханий 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 72 уд./мин, АД 150/100 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Неврологический статус без очаговой и менингеальной симптоматики.

В клиническом анализе крови без отклонений от нормы: гемоглобин 136 г/л, эритроциты  $4,72 \times 10^{12}$ , цветовой показатель: 0,86, Нт 40,4%, лейкоциты  $7,0 \times 10^9$ , нейтрофилы 51,5%, лимфоциты 36,6%, моноциты 5,2%, базофилы 1,1%, эозинофилы 4,0%, тромбоциты  $155 \times 10^9$ , СОЭ 12 мм/ч.

В биохимическом анализе крови: общий белок 74,8 г/л, альбумин 44,5 г/л, альфа2-глобулины — 6,2%, креатинин 0,7 мг/дл, глюкоза 5,0 ммоль/л, железо 17,5 мкмоль/л,  $K^+$  4,7 мэкв/л,  $Na^+$  140 мэкв/л, АЛТ 21 ед/л, АСТ 19 ед/л, ГГТ 74 ед/л.

В общем анализе мочи и кала без особенностей. Реакция кала на скрытую кровь отрицательная.

Общий анализ мокроты: характер — слизистый, лейкоциты 10–15 в поле зрения, эритроциты единичные в препарате, макрофаги — много, эпителий плоский — немного, эпителий цилиндрический — немного, спирали Куршмана — 1 в препарате, эозинофилы сплошь покрывают поля зрения.

При микробиологическом исследовании мокроты выявлена условно-патогенная флора (*Haemophilus parahaemolyticus*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) в диагностически незначимом титре.

На ЭКГ ритм синусовый, правильный, ЧСС 62 уд. в мин. ЭОС отклонена влево, PR 190 мсек, QRS 90 мсек, QT 394 мсек, QTc 402 мсек. Начальные признаки гипертрофии левого желудочка.

Функция внешнего дыхания (ФВД): исходно ЖЕЛ 3,00 л (117%), ОФВ<sub>1</sub> 2,73 л (114%), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 79%, МОС<sub>25</sub> 78%, МОС<sub>50</sub> 91%, МОС<sub>75</sub> 54%. После Беротека: ЖЕЛ 4,29 л (145%), ОФВ<sub>1</sub> 3,31 л (138%), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 77%, МОС<sub>25</sub> 94%, МОС<sub>50</sub> 104%, МОС<sub>75</sub> 69%.

**Заключение.** Нарушение вентиляции легких по обструктивному типу. Обструктивные нарушения легкой степени тяжести. Снижение скорости воздушного потока в дистальном отделе. ЖЕЛ в пределах возрастной нормы. Положительная проба с Беротеком 400 мкг (КБД 11%, +260 мл).

ФВД: исходно ЖЕЛ 3,44 л (100%), ОФВ<sub>1</sub> 2,34 л (97%), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 78%, МОС<sub>25</sub> 69%, МОС<sub>50</sub> 74%, МОС<sub>75</sub> 63%. После Атровента: ЖЕЛ 3,89 л (103%), ОФВ<sub>1</sub> 3,26 л (102%), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ 83%, МОС<sub>25</sub> 92%, МОС<sub>50</sub> 81%, МОС<sub>75</sub> 78%. Заключение: нарушений вентиляции легких не выявлено. ЖЕЛ в пределах возрастной нормы. Положительная проба с Атровентом (КБД 21%, +580 мл). Таким образом, при ФВД получены данные, свидетельствующие об обратимой бронхиальной обструкции, преимущественно на уровне мелких бронхов.

С учетом жалоб пациентки на кашель с отхождением мокроты, свистящее дыхание, одышку при умеренной физической нагрузке, данных анамнеза (заложенность носа и приступообразный кашель на средства бытовой химии), данных осмотра (сухие хрипы над всей поверхностью легких), а также результатов клинико-лабораторного обследования (эозинофилы в мокроте, обратимая бронхиальная обструкция по данным ФВД с медикаментозными пробами) больной впервые был поставлен диагноз «бронхиальная астма, инфекционно-аллергическая, легкого течения» и начата терапия Онбрезом Бризхалер 150 мкг 1 вдох утром, Пульмикортом Турбухалер 200 мкг 1 вдох утром. По поводу артериальной гипертензии проводилась терапия Амлодипином 5 мг по 1 таблетке 1 раз в день с дальнейшим увеличением до 1 таблетки 2 раза в день, Индапамидом ретард 1,5 мг по 1 таблетке утром. Продолжает принимать L-тироксин 75 мкг по 1 таблетке утром. Самочувствие больной оста-

валось удовлетворительным, жалобы не беспокоили больную. Однако, ввиду того, что главной причиной обращения пациентки в клинику послужили эпизоды кровохарканья в анамнезе, больной был проведен тщательный поиск их причины.

С учетом того, что причины легочного кровохарканья чрезвычайно разнообразны, мы сразу анамнестически исключили существования заболеваний, сопровождающихся развитием легочных васкулитов, служащих источником кровохарканья (васкулит Вегенера, болезнь Гудпасчера и т. д.), так как у больной отсутствовали клинические проявления этих заболеваний, не было признаков активности процесса (нормальные значения СОЭ, альфа2-глобулинов, нет гематурии и т. д.).

Не выявлены изменения в свертывающей системе крови, которые также могли быть причиной кровохарканья: АЧТВ 0,93, ПТИ по Квику 119%, фибриноген 3,17 г/л, тромбиновое время 18,6 сек, FM-тест менее 40 мг/л, Д-димер 0,25 мкг/мл, ИТТ 0,98, АРТТ LA 0,94, SLA 0,99, агр. Т. АДФ 50%, агр. Т-коллаген 48%, ТЭГ (Р) 5'20" мин, ТЭГ (К) 1'40" мин, ТЭГ (МА) 55 мм, агр. Т.Ристомин 70% — все показатели коагулограммы в пределах нормальных значений.

Исключены врожденные пороки и аномалии развития сердца. По данным ЭХО-кардиографии: полость левого желудочка (ЛЖ): Dd 4,5 (N до 5,5 см); KDO 63 мл; KSO 26 мл (по Simpson). Толщина стенок ЛЖ: МЖП 1,0–1,1 (N до 1,0 см); ЗС 1,0–1,1 (N до 1,1 см). Глобальная сократительная функция ЛЖ: не нарушена. ФИ = 59% (N от 55%). Нарушений локальной сократимости: не выявлено. Диастолическая функция обоих желудочков снижена: E/A = 0,58. Полость правого желудочка (ПЖ): 2,6 см (N до 2,6 см), Толщина свободной стенки ПЖ: 0,3 (N до 0,5 см), характер движения стенок: не изменен. Левое предсердие: 30 мл. Правое предсердие: 26 мл (по Simpson). Межпредсердная перегородка: без особенностей. Нижняя полая вена коллабируется после глубокого вдоха более чем на 50%. Митральный клапан: не изменен, P<sub>макс.</sub> = 2,0 мм рт. ст., митральная регургитация: нет. Аортальный клапан: не изменен, P<sub>макс.</sub> = 4,0 мм рт. ст., аортальная регургитация: нет. Трикуспидальный клапан: не изменен. Трикуспидальная регургитация: нет. Клапан легочной артерии: признаков легочной гипертензии нет, легочная

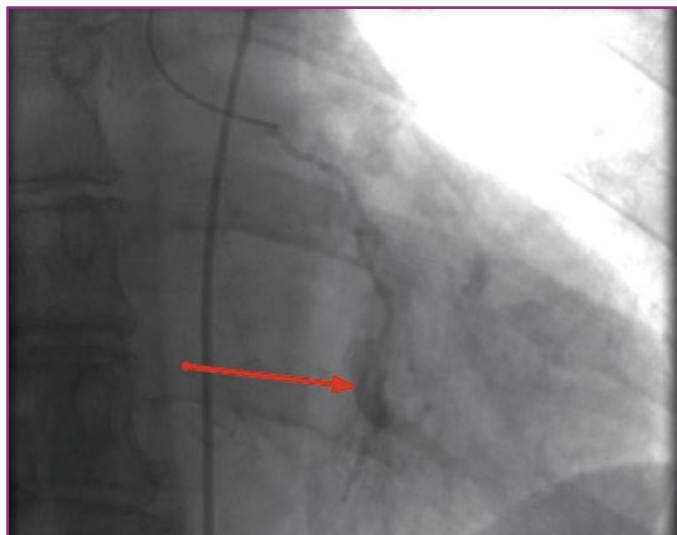


Рис. 1. Фрагмент бронхиальной ангиографии исходно. Стрелкой указан артериовенозный анастомоз

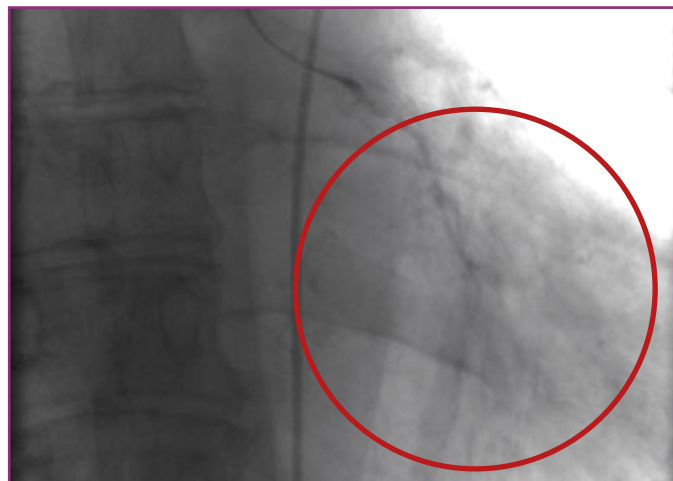


Рис. 2. Фрагмент бронхиальной ангиографии после проведения эндоваскулярной суперселективной эмболизации бронхиальных артерий. В круге показана восстановленная зона кровообращения после эмболизации

регургитация: нет. Ствол легочной артерии частично прикрыт легочной тканью. Диаметр корня аорты: 3,2 см. Стенки аорты уплотнены. Наличие жидкости в полости перикарда: нет. Заключение: умеренное снижение диастолической функции левого желудочка, уплотнение стенок аорты. Пороки сердца исключены.

Не установлен источник кровохарканья и по данным МСКТ органов грудной клетки, выполненной с контрастированием: объемные образования и участки патологической плотности в паренхиме легких и средостении не выявлены. Пневматизация и васкуляризация легочной ткани не изменены. Стенки бронхов утолщены, уплотнены. Определяются структуры типа «дерево с почками». В обоих легких субплеврально определяются немногочисленные плотные очаги неправильной формы размером до 5 мм. Жидкости в плевральных полостях нет. Трахея и крупные бронхи свободно проходимы, не деформированы. Лимфатические узлы средостения не увеличены. Аорта, легочный ствол и их ветви не расширены. Листки перикарда тонкие, жидкости в полости перикарда нет. Заключение: диффузный хронический бронхит, бронхолит. Единичные очаги в легких, вероятнее всего фиброзного характера. Признаков тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) не выявлено.

Осмотр ЛОР-врача исключил источник кровохарканья в верхних отделах дыхательных путей. Отмечено лишь незначительное усиление сосудистого рисунка, слизь обнаружена в передних отделах полости носа с обеих сторон, что может

быть результатом вазомоторного ринита. Выявлено небольшое S-образное искривление перегородки носа, больше вправо.

Источник кровохарканья в верхних отделах желудочно-кишечного тракта также не обнаружен: при эзофагогастродуоденоскопии отмечалась лишь недостаточность кардии, поверхностный очаговый гиперпластический гастрит.

После тщательного анализа анамнеза заболевания и результатов повторных бронхоскопий, выполненных накануне в ГКБ по месту жительства, результатов лабораторно-инструментального обследования, выполненного в клинике, исключившего основные причины кровохарканья (воспалительные, инфекционно-грибковые, врожденные аномалии, пороки сердца, ТЭЛА, болезнь Рандю–Ослера, легочные васкулиты, патологию в свертывающей системе крови и т. д.), было высказано предположение о наличии у пациентки артериовенозных анастомозов в системе сосудов легочного круга кровообращения или ЛАВМ. Эту же идею поддержал и торакальный хирург, профессор В. Д. Паршин.

Больная 22 сентября 2015 г. была переведена в отделение торакальной хирургии Факультетской хирургической клиники Первого МГМУ им. И. М. Сеченова для проведения бронхиальной ангиографии, где ангиография и была проведена 23.09.2015 г. При ангиографии бронхиальных артерий выявлены аневризматические изменения в области сосудов нижней доли правого легкого и выраженные артериовенозные анастомозы в области

нижней доли левого легкого (рис. 1), что потребовало в дальнейшем проведения эндоваскулярной эмболизации этих артерий. 25 сентября 2015 г. проведена эндоваскулярная суперселективная эмболизация бронхиальных артерий (рис. 2). Послеоперационный период протекал гладко, без особенностей. 6 октября 2015 г. больная была выписана из клиники под амбулаторное наблюдение. В настоящее время больная чувствует себя хорошо, работает, эпизодов кровохарканья не наблюдается. Продолжает получать противостагматическую, антигипертензивную терапию, L-тироксин. ■

#### Литература

1. Churton T. Multiple aneurysms of the pulmonary artery // BMJ. 1897; 1: 1223.
2. Dutton J. A. E., Jackson J. E., Hughes J. M. B. et al. Pulmonary arteriovenous malformations: results of treatment with coil embolization in 53 patients // Am J Roentgenol. 1995; 165: 1119.
3. Pick A., Deschamps C., Stanson A. W. Pulmonary arteriovenous fistula: presentation, diagnosis, and treatment // World J Surg. 1999; 23: 1118.
4. Swanson K. L., Prakash U. B., Stanson A. W. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982–1997 // Mayo Clin Proc. 1999; 74: 671.
5. Shub C., Tajik A. J., Seward J. B. et al. Detecting intrapulmonary right-to left shunt with contrast echocardiography: observation in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas // Mayo Clin Proc. 1976; 51: 81.
6. Паршин В. Д., Бирюков Ю. В., Пурецкий М. В. и др. Хирургическое и эндоваскулярное лечение легочных артериовенозных мальформаций // Хирургия. 2013, № 10. С. 4–11.

# Ведущие причины повышения давления в малом круге кровообращения у пациентов с дисплазиями соединительной ткани

Г. И. Нечаева<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Логинова, кандидат медицинских наук

М. В. Вершинина, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

**Резюме.** В статье представлены основные механизмы формирования повышения давления в малом круге кровообращения при дисплазиях соединительной ткани, рассмотрены особенности гемодинамики малого круга кровообращения.

**Ключевые слова:** гемодинамика малого круга кровообращения, легочная гипертензия, дисплазия соединительной ткани.

**Abstract.** The article presents the main mechanisms of pressure increase in pulmonary circulation in patients with the connective tissue dysplasia: characteristics of hemodynamics of the pulmonary circulation were considered.

**Keywords:** hemodynamics of the pulmonary circulation, pulmonary hypertension, connective tissue dysplasia.

Согласно современным представлениям, легочная гипертензия (ЛГ) — это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1–3]. По данным ряда авторов, нарушение гемодинамики малого круга кровообращения (МКК) имеет место при дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [4, 5].

ДСТ представляет собой уникальную онтогенетическую аномалию развития, которая относится к числу сложных, далеко не изученных вопросов в современной медицине. В основе ДСТ лежат молекулярно-генетические и онтогенетические механизмы, которые приводят к изменению структуры и функции соединительной ткани. Тканевые аномалии онтогенеза тесно связаны как с нарушением синтеза коллагена и фибриллогенеза, так и аномалиями его биодegradации, ферментопатиями, дефектом фибронектина, эластина, гликопротеидов, протеогликанов, а также дефицитом различных кофакторов ферментов (меди, цинка, магния, аскорбиновой кислоты, кислорода и др.), участвующих в образовании поперечных ковалентных связей для стабилизации коллагеновых структур. Системность поражения при ДСТ во многом обусловлена всеобъемлющим распространением в организме самой соединительной ткани, составляющей строу всех органов.

Неполноценность укладки коллагеновых фибрилл, а также слабая степень и неравномерность распространения минерализации при ДСТ создают условия для нарушения опорной функции кости в виде изменения плотности, прочности, эластичности, упругости. Клинически наиболее ярко это проявляется в виде скелетных изменений грудной клетки, позвоночника и костно-суставного аппарата. В основе деформации грудной клетки лежит также неполноценность реберных хрящей в виде дистрофических изменений хондроцитов, появлении хондриновых волокон, не имеющих пучковости, состоящих из рыхло упакованных тонких и толстых волокон, отдельных волокон с продольными щелями.

Начальные признаки скелетных деформаций у большинства пациентов с ДСТ формируются в 5–6-летнем возрасте [6]. С течением

времени выраженность и количество костно-мышечных признаков ДСТ нарастают, изменения позвоночника становятся фиксированными, не поддающимися активной и пассивной коррекции [4]. Наиболее распространенными внешними признаками ДСТ у детей школьного возраста и подростков являются так называемые статические деформации: нарушения осанки и сколиозы, прогрессирующие на фоне присоединяющихся плоскостопия и гипермобильности суставов. При этом деформации грудной клетки становятся более выраженными, принимают клинические формы в виде синдрома «прямой спины», вороночной, килевидной, смешанной и др. [6]. Помимо деформаций грудной клетки и позвоночника независимым предиктором формирования торакодиафрагмальных нарушений являются гипотония и гипотрофия мышц, что закономерно приводит к усугублению торакодиафрагмальных изменений при слабости мышечного каркаса.

На скорость прогрессирования данных проявлений ДСТ влияют нерациональное питание детей, стрессы, гиповитаминозы, частые острые респираторные вирусные инфекции, кишечные инфекции, применение антибиотиков, неблагоприятная экологическая обстановка [7].

Морфоонтогенетический процесс характеризуется прогрессирующим течением. В результате формирования деформаций грудной клетки и позвоночного столба, нарушений механики дыхания происходит изменение соответствия геометрии торакоабдоминальных полостей, аспирационных функций грудной клетки и диафрагмы, что затрудняет отток крови из верхней полой вены в правое предсердие. Формируется венозный «парадокс», характеризующийся относительным увеличением центрального венозного давления и малым притоком крови в правые отделы сердца. На малый выброс правого желудочка сосуды малого круга отвечают увеличением сосудистого сопротивления с пассивным повышением давления [2, 4].

Уменьшение размеров сердца в узкой деформированной грудной клетке сопровождается снижением сердечного выброса, приводит к активации прессорных рецепторов на снижение давления в аорте. Кроме того, у пациентов с наследственными изменениями обмена веществ происходит нарушение химических, коллоидно-химических процессов, а также биоэнергетических реакций, протекающих при сокращении рабочей мускулатуры. В любой системе организма развитие патологического процесса изменяет афферентное влияние на кардиовасомоторные центры,

<sup>1</sup> Контактная информация: profnechaeva@yandex.ru

особенно если имеются отклонения параметров внутренней среды организма (газового состава, электролитного равновесия и пр.). Активация симпатической нервной системы имеет определенное значение на показатели гемодинамики малого круга кровообращения. Не вызывает сомнений, что симпатическая стимуляция реализуется в легких констрикциях артериол, артерий и даже вен, так как тонус легочных сосудов зависит от массы мышечных элементов в их стенках и определяется воздействием на их рецепторы рядом адренергических субстанций: катехоламинов, серотонина, гистамина и др. Раздражение симпатических нервов может вызывать повышение тонуса легочных сосудов с повышением давления в малом круге кровообращения [4, 9].

Деформации грудины, ребер, позвоночника приводят к ограничению амплитуды движения диафрагмы. Смещение диафрагмы на 1 см сопровождается уменьшением объема грудной клетки на 250–270 мл. При снижении объема грудной полости происходит снижение объема плевральных полостей со сдавливанием легких [4]. Уменьшение объема легких на 1 см<sup>3</sup> способствует уменьшению объема вентилируемого воздуха через легкие на 50 мл.

Достаточно длительное время уменьшение объема грудной полости в сочетании с вегетативной дисфункцией, сопровождающейся увеличением частоты дыхательных движений, поддерживают нормальные показатели максимальной вентиляции легких и дыхательного резерва. С утяжелением торакодиафрагмального синдрома увеличивается дыхательный объем (ДО), преимущественно за счет снижения резервного объема вдоха, что тормозит уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) [4]. С возрастом у пациентов происходит усугубление тугоподвижности в реберно-позвоночно-грудинных сочленениях, на этом фоне уменьшается растяжимость легких и количество растяжимой легочной паренхимы, снижается ЖЕЛ и минутный объем дыхания (МОД). Сдавление легких со снижением их объема и вентиляционной способности создает условия для увеличения сосудистого сопротивления за счет редукции сосудистого русла малого круга кровообращения [4, 9]. Снижение функции внешнего дыхания ведет к хроническому кислородному голоданию (гипоксической гипоксии) [4], что также способствует повышению давления в МКК.

Однако известно, что сосудистая сеть МКК является высокоэластичным резервуаром, который оказывает гораздо меньшее сопротивление кровотоку, чем сосуды системной циркуляции. В связи с этим даже трехкратное повышение легочного сопротивления не вызывает роста давления в легочной артерии из-за соответствующего снижения сосудистого сопротивления. Таким образом, способность к существенному изменению кровотока без изменения давления является важной особенностью гемодинамики МКК у пациентов с ДСТ: увеличение размера легочного ствола играет важную роль в обеспечении достаточного кровотока [4].

Снижение легочного сосудистого сопротивления при этом позволяет временно снизить постнагрузку на правый желудочек и не требует высокого внутрижелудочкового давления для создания необходимого градиента между правым желудочком и легочной артерией. Относительное повышение сопротивления кровотоку приводит к повышению скорости сокращения правого желудочка. При этом расходуется большое количество энергии, требующее удлинения диастолического процесса, направленного на восстановление энергетических запасов [4].

Учитывая, что количество капиллярной крови в легких находится в тесной зависимости от величины ударного объема, можно предположить, что характерное для пациентов с ДСТ снижение ударного объема, повышение давления в легочных сосудах способствуют уменьшению площади капиллярного русла в легких, что также имеет значение для нарушений гемодинамики малого

круга кровообращения [4, 9]. Рост давления в МКК («пассивная» гипертензия) является одной из причин повышения периферического сопротивления в результате рефлекторного воздействия с сосудов малого круга на сосуды большого, что, несомненно, влияет на сократительную способность левого желудочка.

На фоне прогрессирования диспластиковозависимых изменений у пациентов присоединяются нарушения со стороны бронхолегочной системы: изменяется функция мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, делая их повышено эластичными, формируется дискинезия стенки воздухопроводящих путей (раздувание на вдохе и коллапс на выдохе), что способствует задержке эвакуации секрета, уменьшению средней скорости воздушного потока в промежутке от бронхов мелкого до бронхов крупного калибра и объема форсированного выдоха за одну секунду. Методы математического моделирования позволили выделить четыре клинических варианта бронхолегочного синдрома при ДСТ: бронхитический, буллезный, гипервентиляционный и торакодиафрагмальный, связанный с развитием типичных изменений вентиляции и легочной гемодинамики [9].

Математический анализ показывает, что на величину среднего давления в легочной артерии достоверно влияют степень и выраженность деформации грудной клетки и позвоночника, приводящие к рестриктивному дистелектазу нижних долей легкого. Уменьшение объема легких при этом приводит к увеличению сосудистого сопротивления. По-видимому, этому способствует не только редукция сосудистого русла, но и изменение хода и формы мелких легочных сосудов и капилляров.

Уменьшение общей площади и общего сечения капиллярной сети легких влечет за собой цепь компенсаторных механизмов, направленных на увеличение поставки кислорода тканям и элиминации углекислого газа из организма. Некоторое увеличение альвеолярной вентиляции (ее резкое увеличение не выгодно из-за нарушения биомеханики экскурсии грудной клетки и диафрагмы — парадоксального дыхания) оказывает существенный прирост удельной перфузии легких.

Нарастание кровенаполнения сосудов малого круга кровообращения до определенного момента может не отражаться на уровне давления в легочной артерии и крупных венах за счет компенсаторного увеличения депонирования крови. Со временем, при более значительном увеличении объема крови и недостаточном снижении сосудистого сопротивления, происходит закрепление и прогрессирование легочной гипертензии [4, 7]. Длительное повышение давления в системе легочной артерии ведет к постепенному утолщению стенок сосудов со снижением их просвета, склерозу легочной паренхимы и ухудшению кровообращения [4].

Повышение давления в системе легочной артерии является пусковым фактором ауторегуляции, основанной на способности миокарда усиливать мощность сокращения и уровень работоспособности в ответ на повышение сопротивления выбросу крови из желудочка без изменения исходной длины мышечного волокна. Снижение емкостных свойств малого круга кровообращения изменяет эффективность работы сердца, так как при пониженной растяжимости сосудистой стенки выброс одного и того же количества крови требует дополнительной затраты энергии. Для компенсации существующих дефектов требуется увеличение минутного объема сердца за счет учащения сердечных сокращений, способствующее повышению легочной перфузии и являющееся основным механизмом компенсации недопоставки кислорода тканям [4, 9].

Ухудшение экстракардиальных условий и нарастание систолического давления в легочной артерии становятся причиной

| Показатели систолического пульмонального потока пациентов исследуемых групп [7] |                        |                             | Таблица |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------|
| Показатели                                                                      | Группа с ДСТ (n = 280) | Контрольная группа (n = 30) | p       |
| Пиковая скорость транспульмонального кровотока, м/с                             | 0,87 ± 0,08            | 0,90 ± 0,11                 | > 0,05  |
| Средняя скорость транспульмонального кровотока, м/с                             | 0,54 ± 0,06            | 0,55 ± 0,05                 | > 0,05  |
| Пик градиента давления, мм Нг                                                   | 3,13 ± 0,62            | 3,24 ± 0,76                 | > 0,05  |
| Среднее давление в легочной артерии                                             | 24,60 ± 0,9            | 16,42 ± 1,42                | < 0,001 |
| Легочное сосудистое сопротивление, д/см/с                                       | 239,97 ± 95,86         | 178,2 ± 53,68               | < 0,001 |

пространственно-функциональной асимметрии сократительной функции миокарда. У пациентов укорачивается период изгнания крови из правого желудочка. А более выраженное сдавление правых отделов сердца деформированными ребрами и грудной обуславливает увеличение периода расслабления правого желудочка. Вынужденное увеличение интенсивности функционирования кардиоструктур в данных условиях не компенсирует насосную функцию сердца, а развивающаяся при этом диастолическая ригидность с ограничением податливости миокарда, замедлением течения диастолических фаз еще больше ограничивает объемные показатели сердца. В ответ на сложившуюся ситуацию повышается активность правого и левого предсердий (активного наполнения). Несмотря на это, происходит снижение ударного объема крови, уменьшение фракции выброса левого и правого желудочков, что способствует повышению периферического сопротивления. Компенсаторно-приспособительные реакции у данной группы пациентов включают в свой диапазон полный набор как внутрикардиальных, так и интракардиальных сосудистых регуляторных механизмов, однако состояние этих компенсаторных реакций носит характер угрожаемого срыва. Постепенно повышается легочное сосудистое сопротивление, с увеличением давления в легочной артерии, что свидетельствует о снижении сократительной способности миокарда и истощении компенсаторных механизмов.

Необходимость увеличения мощности сокращения правого желудочка на фоне редукции диафрагмального движения и уменьшения эластической тяги легких приводит к нарушению венозного притока к сердцу [4]. Уменьшение объема грудной клетки и редукция движений диафрагмы ведут к снижению передачи энергии накопления сердцу во время диастолы, обеспечивающей быстрое наполнение его полостей, в результате чего происходит уменьшение постсистолического объема в венозном притоке к сердцу. Уменьшение эластической тяги легких при этом сопровождается снижением объема пресистолической фазы наполнения сердца. Усиление мощности сокращения миокарда при его гиперфункции в ситуации «маленький объем сердца — маленький выброс» приводит к увеличению систолического притока. Уменьшение фазы диастазиса является результатом увеличения дебита притока в систолическую фазу.

При ДСТ, сопровождающейся деформацией грудной клетки, систолическое давление в легочной артерии более чем на 1/3 превышает уровень у здоровых лиц, не достигая при этом патологических значений (табл.).

Однако относительно большие значения показателя в сочетании с тенденцией к увеличению размера легочной артерии и размера выносящего тракта правого желудочка свидетельствуют о формировании нарушений гемодинамики МКК [8].

Условия, способствующие этому, имеют прогрессивное течение и приблизительно к 40-летнему возрасту могут привести к формированию классической легочной гипертензии [4, 7].

Патофизиологические изменения, возникающие при этом, формируют в организме своеобразную клиническую симптоматику: быстрая утомляемость, снижение работоспособности и толерантности к физической нагрузке. Хроническая гипоксия клинически выражается в развитии не только астенического синдрома, но и гипотрофии мышечной системы, формировании дистрофических изменений органов, ухудшении функционального состояния всего организма.

Таким образом, повышение давления в малом круге кровообращения является одним из важных механизмов изменений электромеханической активности миокарда, центральной и периферической гемодинамики, венозного притока крови к сердцу при ДСТ [4, 8–10].

Подавляющее большинство авторов считают, что гипертрофия и/или дилатация правого желудочка является следствием повышения сосудистого легочного сопротивления и легочной артериальной гипертензии. Последние определяют возникновение правожелудочковой сердечной недостаточности, а возникновение легочного сердца определяет трудоспособность и продолжительность жизни больных.

Максимально раннее начало коррекции условий, приводящих к повышению давления по МКК, включающее помимо медикаментозной терапии консультирование по питанию, лечебную гимнастику, дозированные физические упражнения, физиотерапию, психокоррекцию, ручной массаж, позволит сохранить качество жизни этих пациентов, предотвратить их инвалидизацию и смертность [9–12]. ■

## Литература

1. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Национальные рекомендации ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. 6 (6), приложение 2. С. 503–522.
2. Легочная гипертензия. Консенсус экспертов ACC и АНА (2009) // Medicine Review. 2009. № 4 (09). С. 22–31.
3. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Клинические рекомендации РМОАГ. 2013. [электронный ресурс [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru), дата обращения 11.01.2016.
4. Яковлев В. М., Нечаева Г. И. Кардиореспираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск, 1994. 160 с.
5. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани: рук. для врачей. СПб: Элби, 2009. 704 с.
6. Нечаева Г. И., Викторова И. А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск. 2007. 185 с.
7. Нечаева Г. И. и др. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Лечащий Врач. 2011. № 7. С. 34–37.
8. Вершинина М. В. и др. Эндогенные и экзогенные факторы риска формирования бронхолегочного синдрома у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Справочник врача общей практики. 2014. № 10. С. 3–11.
9. Нечаева Г. И. и соавт. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Метод. рекомендации для врачей под ред. академика РАМН, д.м.н. А. И. Мартынова. М.: ООО «РГ ПРЕ100», 2011. 52 с.
10. Вершинина М. В., Нечаева Г. И., Хоменко А. А., Дрокина О. В. Эффективность медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. № 1 (т. 10). С. 50–55.
11. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. Приложение 1. 2012. № 3 (95). С. 1–28.
12. Нечаева Г. И., Дрокина О. В., Мартынов А. И. и др. Основы курации пациентов с дисплазией соединительной ткани в первичном звене здравоохранения // Терапия. 2015. № 1. С. 29–36.

# Коррекция перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой с применением церулоплазмина и импульсного красного излучения

В. М. Провоторов, доктор медицинских наук, профессор  
Ю. И. Филатова<sup>1</sup>

ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж

**Резюме.** В статье представлены возможности коррекции перекисного окисления липидов у пациентов с бронхиальной астмой и влияние антиоксидантной терапии на клиническое течение данного заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, воспаление, перекисное окисление липидов, лечение, антиоксиданты, церулоплазмин, физиотерапия.

**Abstract.** The paper presents the possibility of correction of lipid peroxidation in patients with bronchial asthma and the effect of antioxidant therapy on the clinical course of the disease.

**Keywords:** asthma, inflammation, lipid peroxidation, treatment, antioxidants, ceruloplasmin, physiotherapy.

**Б**ронхиальная астма (БА) является актуальной медико-социальной проблемой. Согласно определению экспертов Global Initiative for Asthma (GINA, 2014), БА — это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и определяющееся историей респираторных симптомов (свистящие хрипы, кашель, заложенность в грудной клетке, одышка), которые сопровождаются вариабельной обструкцией дыхательных путей и варьируют по времени и интенсивности [1].

Одним из механизмов развития БА является гиперпродукция свободных радикалов и накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при воспалении. Повышение уровня активных форм кислорода либо непосредственно, либо через образование продуктов ПОЛ играет важную роль в усилении воспалительной реакции при БА [2]. С целью коррекции данных нарушений в комплексной терапии БА рекомендовано применение антиоксидантов (церулоплазмин (ЦП)) [3–5].

На современном этапе в терапии БА значительное внимание уделяется не только медикаментозному лечению, но и физиотерапевтическим методам [6–11]. Перспективным направлением в повышении эффективности лечения является применение неполяризованного

импульсного красного света (НИКС), который оказывает положительное воздействие на нейроэндокринную и иммунную системы, кроветворение, кровообращение, общий метаболизм, трофику, регенерацию, а также стимулирует антиоксидантные системы организма [12].

Цель исследования — оценка динамики показателей прооксидантно-антиоксидантной системы, клинического течения, контроля над заболеванием у пациентов с БА на фоне комплексной терапии с применением ЦП и НИКС.

## Материалы и методы исследования

В исследование включено 125 больных с обострением тяжелой неконтролируемой БА смешанного генеза (54 (43,2%) мужчины и 71 (56,8%) женщина в возрасте от 18 до 65 лет). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Global Initiative for Asthma [1]. Критерии включения в исследование: объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ )  $\leq 60\%$  от должного, прирост  $ОФВ_1 \geq 12\%$  по сравнению со значением до ингаляции бронхолитика, вариабельность пиковой скорости выдоха  $> 30\%$  от должного. Критерии исключения из исследования: пневмония, злокачественные новообразования, анафилактические реакции в анамнезе, сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения.

Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа (40 человек) — паци-

енты, получавшие ЦП в дополнение к общепринятой терапии БА (бронхолитики, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, кислородотерапия по показаниям); 2-я группа (45 человек) — пациенты, получавшие импульсный красный свет с помощью прибора «Свет-актив» в дополнение к общепринятой терапии БА; 3-я группа (40 человек) — пациенты, которые получали ЦП и импульсный красный свет в дополнение к общепринятой терапии.

Всем пациентам проводили комплексное обследование с применением клиничко-лабораторных, функциональных и рентгенологических исследований, которые включали сбор анамнеза, осмотр, исследование функции внешнего дыхания, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, а также определение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы (малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), сульфгидрильные группы). Уровень МДА определяли с помощью реакции с тиобарбитуровой кислотой, которая при высокой температуре (100 °C) в кислой среде (рН 2,5–3,5) протекает с образованием окрашенного триметилового комплекса с максимумом поглощения при 532 нм [13]. Активность СОД определяли по ингибированию скорости восстановления тетразолия нитросинего в неэнзиматической системе феназинметасульфат — восстановленная форма кофермента никотинамидадениндинуклеоти-

<sup>1</sup> Контактная информация:  
juliaigorevna@vmail.ru

Таблица

## Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы на фоне терапии

| Показатель                  | Группа 1 (n = 40) |               | Группа 2 (n = 45) |               | Группа 3 (n = 40) |                         |
|-----------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|-------------------------|
|                             | До терапии        | После терапии | До терапии        | После терапии | До терапии        | После терапии           |
| МДА, нМ/мл                  | 21,1 ± 0,64       | 13,46 ± 0,41* | 19,4 ± 0,76       | 17,36 ± 0,73  | 20,55 ± 0,63      | 11,59 ± 0,41* **<br>*** |
| СОД, УЕ/мл                  | 0,75 ± 0,02       | 1,06 ± 0,04*  | 0,76 ± 0,02       | 0,87 ± 0,03*  | 0,75 ± 0,01       | 1,13 ± 0,04* ***        |
| Сульфгидрильные группы, мг% | 96,95 ± 2,3       | 108,02 ± 1,8* | 97,92 ± 2,19      | 100,59 ± 2,04 | 95,8 ± 1,95       | 114,65 ± 1,03* ***      |

Примечание. n — количество пациентов в группе; \* достоверные различия по сравнению с показателями до терапии,  $p < 0,05$ ; \*\* достоверные различия между 1-й и 3-й группами после терапии,  $p < 0,05$ ; \*\*\* достоверные различия между 2-й и 3-й группами после терапии,  $p < 0,05$ .

да [14]. Определение содержания сульфгидрильных групп основано на том, что при образовании меркаптида в результате взаимодействия п-хлормеркурибензоата с SH-соединениями происходит возрастание оптической плотности раствора с максимумом при 255 нм. Для определения количества сульфгидрильных групп использована стандартная кривая, полученная с глутатионом [15].

Физиотерапию проводили с помощью устройства локального облучения неполяризованным импульсным красным светом «Свет-актив», длина волны —  $624 \pm 6$  нм, производитель — ООО «Роспромформ», Санкт-Петербург, Россия, патент № 2429889 «Способ физиотерапии с применением импульсного света», Б.А. Зон и др. (2011 г.).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Microsoft Excel 2010. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Результаты оценивали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что положительная динамика параметров прооксидантно-антиоксидантной системы наблюдалась во всех группах пациентов, однако наиболее выраженный эффект отмечался при сочетанном применении ЦП и НИКС в комплексной терапии БА (табл.).

Наименьшая интенсивность ПОЛ отмечалась при назначении ЦП и НИКС на фоне традиционной терапии, что сопровождалось наиболее достоверной положительной динамикой клинических проявлений по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. У 35 (87,5%) больных БА стала контролируемой (отсутствовали ночные пробуждения из-за БА, дневные симптомы отмечались менее 2 раз в неделю, потребность в препарате для купирования симптомов — менее 2 раз в неделю, отсутствовали ограничения активности), у 5 (12,5%) — частично контролируемой (сохранялись ночные симптомы/пробуждения или дневные эпизоды более 2 раз в неделю).

При включении в комплексную терапию ЦП (1-я группа) также отмечалось снижение интенсивности ПОЛ и улучшение клинического течения БА, однако менее выраженное, чем у пациентов 3-й группы (контролируемая БА — 24 (60%), частично контролируемая — 16 (40%) пациентов).

У пациентов 2-й группы наблюдалось снижение интенсивности ПОЛ в меньшей степени, чем у больных 1-й и 3-й групп. Контролируемая БА отмечалась у 21 (46,7%) пациента. У 17 (37,8%) больных сохранялись ночные симптомы/пробуждения или дневные эпизоды более 2 раз в неделю (частично контролируемая БА), у 7 (15,5%) отмечалась неконтролируемая БА.

## Выводы

1. Установлено, что применение ЦП и НИКС в комплексном лечении пациентов с БА способствует улучшению параметров прооксидантно-антиоксидантной системы, что сопровождается положительной динамикой клинических проявлений.
2. Показана целесообразность применения ЦП и НИКС в комплексной терапии БА. ■

## Литература

1. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). [Электронный ресурс]. 2015. URL: <http://www.ginasthma.org/> (дата обращения: 29.01.2015).
2. Колпакова А. Ф., Латышева А. Н., Максимов Н. Г. Особенности окислительно-восстановительного статуса больных различными клинико-патогенетическими вариантами бронхиальной астмы и начальной стадией хронической обструктивной болезни легких // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 1. С. 19–22.
3. Провоторов В. М., Будневский А. В., Филатова Ю. И. Антиоксидантная терапия у больных терапевтически резистентной бронхиальной астмой / Земская медицина — от традиций к инновациям. К 150-летию земской медицины в России: сб. статей IV Конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, IX конф. врачей общей практики (семейных врачей) Юга России (6–7 ноября 2014 г.). ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; под ред. С. В. Шлыка, Г. В. Шавкуты. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2014. С. 266–269.
4. Провоторов В. М., Филатова Ю. И. Динамика клинических проявлений при лечении бронхиальной астмы с применением церулоплазми-

- на // Молодой ученый. 2015. № 9. С. 421–424.
5. Фархутдинов У. Р., Фархутдинов Ш. У. Эффективность церулоплазмина у больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. 2012. № 12. С. 45–48.
6. Будневский А. В., Бурлачук В. Т., Чернов А. В., Ольшова И. А., Трибунцева Л. В., Кожеевникова С. А. Роль нетеплового микроволнового электромагнитного излучения в достижении контроля над бронхиальной астмой // Пульмонология. 2014. № 3. С. 78–82.
7. Бурлачук В. Т., Ольшова И. А., Будневский А. В. Клиническая эффективность терапии нетепловым микроволновым электромагнитным излучением больных бронхиальной астмой // Врач-аспирант. 2013. № 3 (58). С. 77–82.
8. Мирзаева А. К., Басиева О. З. Некоторые виды физиотерапии у больных бронхиальной астмой // Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. № 11. Т. 8. С. 518.
9. Алексеева А. А., Вишнева Е. А., Намазова Л. С. Использование немедикаментозных методов в терапии бронхиальной астмы у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007. № 5. Т. 6. С. 121–123.
10. Урасев О. М., Исаева И. А. Эффективность магнитотерапии и прерывистой нормобарической гипокситерапии в комплексном лечении больных бронхиальной астмой с сопутствующей гипертонической болезнью // Земский врач. 2015. № 1 (25). С. 42–45.
11. Зарипова Т. Н., Антипова И. И., Смирнова И. Н., Симагаева Н. Н. Комплексная унифицированная оценка эффективности использования физических факторов в лечении больных бронхиальной астмой с сочетанными заболеваниями [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17994> (дата обращения: 29.01.2016).
12. Свет-актив. Рекомендации по применению / Ред. Кунин А. А., Бабкина З. М., Кунин В. А. ООО «Роспромформ». 2007.
13. Стальная И. Д., Гарицвили Т. Г. Методы определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича. М.: Медицина. 1977. С. 392.
14. Матюшин Б. Н., Логинов А. С., Ткачев В. Д. Определение супероксиддисмутазной активности в материалах пункционной биопсии печени при её хроническом поражении // Лабораторное дело. 1991. № 7. С. 16–19.
15. Рубина Х. М., Романчук Л. А. Количественное определение SH-групп в цельной и депротеинизированной крови спектрофотометрическим методом // Вопросы медицинской химии. 1961. Т. 7. № 1. С. 652–655.

## Последипломное образование

| Наименование цикла                                                                              | Место проведения                                                                       | Контингент слушателей                            | Даты проведения цикла | Продолжительность обучения, мес |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Аллергология и основы иммунологии                                                               | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва | Врачи лечебных специальностей                    | 08.04–21.04           | 0,5 мес                         |
| Дерматоонкология                                                                                | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва         | Врачи лечебных специальностей                    | 08.04–06.05           | 1 мес                           |
| Вегетативные расстройства                                                                       | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва                       | Врачи лечебных специальностей                    | 11.04–10.05           | 1 мес                           |
| Психосоматические расстройства                                                                  | Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики, Москва             | Врачи лечебных специальностей                    | 27.04–09.06           | 2 мес                           |
| Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)               | МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва                         | Акушеры-гинекологи                               | 04.04–17.05           | 1,5 мес                         |
| Современное акушерство и гинекологическая патология                                             | МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва                                    | Акушеры-гинекологи                               | 30.03–12.05           | 1,5 мес                         |
| Фармакотерапия в гастроэнтерологии                                                              | МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва        | Врачи лечебных специальностей                    | 11.04–11.05           | 1 мес                           |
| Основные аспекты диагностики и лечения кожных и венерических болезней                           | МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф, Москва                              | Врачи общей практики                             | 01.04 – 29.04         | 1 мес                           |
| Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем | МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф, Москва                              | Дерматовенерологи                                | 04.04–30.04           | 1 мес                           |
| Кардиология с основами ЭКГ                                                                      | РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва                                                | Кардиологи                                       | 11.04–20.05           | 1,5 мес                         |
| Гастроэнтерология                                                                               | РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва                             | Гастроэнтерологи                                 | 14.03–22.04           | 1,5 мес                         |
| Дерматовенерология                                                                              | РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва                             | Дерматовенерологи                                | 18.04–01.06           | 1,5 мес                         |
| Гастроэнтерология                                                                               | РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва                                               | Гастроэнтерологи                                 | 04.04–30.04           | 1 мес                           |
| Диетология                                                                                      | РМАПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва                                      | Диетологи, терапевты, гастроэнтерологи, педиатры | 16.05–11.06           | 1 мес                           |
| Инфекционные болезни                                                                            | РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва                                           | Инфекционисты                                    | 08.04–06.05           | 1 мес                           |
| Аллергология и иммунология                                                                      | РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва                                        | Аллергологи, иммунологи                          | 04.04–30.04           | 1 мес                           |

## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

### Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению неврологических функций при инсульте и черепно-мозговых травмах<sup>2</sup>
- Улучшает когнитивные функции<sup>3</sup>



**Сокращенная информация по применению:** Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер: ЛСР-000089, ЛСР- 002287/07. МНН: Цитиколин. Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения; раствор для приема внутрь. **Показания к применению.** Острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии). Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов. Черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период. Когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Выраженная ваготония. Возраст до 18 лет. **Для раствора для приема внутрь:** редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы. **Способ применения и дозы:** препарат применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ): 1000 мг (10 мл или 1 пакетик) каждые 12 ч. Длительность лечения не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: 500-2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** очень редко: аллергические реакции, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, кратковременное изменение артериального давления. **Особые указания:** для раствора для приема внутрь: на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов, что не влияет на качество препарата. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Warach S, Benfield A, Schlaug G. et al. Ann Neurol. 1996; 40: 527-578.

2. Secades JJ. Rev Neurol. 2011; 52 (2): S1-S62.

3. Fioravanti M., Yanagi M. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2: CD000269.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения.

Имеются противопоказания. Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора,

ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1

Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25. [www.ceraxon.ru](http://www.ceraxon.ru); [www.takeda.com.ru](http://www.takeda.com.ru)

Дата выпуска рекламы: февраль 2016

# Все дети болеют!



## ИЗОПРИНОЗИН

**БЫСТРОЕ И БЕРЕЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ  
без лишней медикаментозной нагрузки**



**TEVA**

20 лет в России.  
Улучшая здоровье  
людей, мы делаем  
их счастливыми

За дополнительной информацией обращаться: **Общество с ограниченной ответственностью «Тева»**  
Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, дом 35 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | [www.teva.ru](http://www.teva.ru) |  
Группа компаний «Тева»: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm |  
инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия, необходимо ознакомиться с инструкцией  
ISPR-RU-00182-DOK-PHARM-31032016