

Лечащий Врач

Medical Journal

16+

Медицинский научно-практический журнал № 3 2017

Симпозиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Ожирение и дисгормональная патология молочных желез
- Возможности терапии остеопороза
- Препараты гормона роста
- АГ при заболеваниях коры надпочечников
- Гирсутизм

Коллоквиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Консервативное лечение миомы матки
- Бесплодие
- Немассированная тромбоэмболия легочной артерии и оральные контрацептивы
- Менопаузальная гормональная терапия
- Состояние молочных желез после вспомогательных репродуктивных технологий

Актуальная тема

• Болевой синдром при вибрационной болезни • Изучение экологической патологии как потенциальная возможность улучшения терапевтической практики • Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение • Альфакальцидол и нативный витамин D в терапии остеопороза • Нетипичные симптомы сердечно-сосудистой патологии • Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени • Лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей • Стенокардия с высоким уровнем тревоги

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Не забудьте выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

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

PDF-версия

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



Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 03

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2017 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ООО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 03

(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1980 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2017 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31 декабря 2017 г.

16+

Реклама

Лечащий Врач

№3 март 2017

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Андрей Данилов

КОРРЕКТОР
Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА
Оксана Шуранова

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

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© 2017 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
Каталог ФГУП «Почта России» — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, Майя Андрианова,
Тел.: (495) 725-4780/81/82
Отпечатано в ООО «Богородский
полиграфический комбинат»,
142400, Московская обл., г. Ногинск,
ул. Индустриальная, д. 406

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 читатели и авторы журнала «Лечащий Врач»!

Коллектив журнала поздравляет всех с прекрасным
праздником — 8 Марта! У этого праздника женская
улыбка, аромат цветов и ощущение вечной весны. Его
любят не только женщины, но и мужчины — и, может
быть, даже больше, чем свой. Любят, потому что это
праздник их любимых мам, жен, дочерей. Мы поздрав-
ляем всех женщин и желаем счастья!

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



Лечащий Врач

Medical Journal

Март 2017, № 3

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



Новости

News

Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Терапия ожирения у пациенток с дисгормональной патологией
молочных желез/ Л. С. Сотникова, О. С. Тонких, Е. В. Голубятникова . . . 7

Therapy of obesity in women patients with dyshormonal pathology
of mammal glands/ L. S. Sotnikova, O. S. Tonkikh, E. V. Golubyatnikova . . . 7

Возможности терапии остеопороза бисфосфонатом алендронатом
в практике врача первичного звена/ Л. А. Марченкова . . . 12

The possibility of osteoporosis therapy with bisphosphonate alendronate
in practice of a primary care physician/ L. A. Marchenkova . . . 12

Вопросы эффективности и безопасности применения препаратов
гормона роста в педиатрической практике/ Е. Б. Башнина,
О. С. Берсенева . . . 17

Issues of efficiency and safety of growth hormone use in pediatric
practice/ E. B. Bashnina, O. S. Berseneva. . . 17

Артериальная гипертензия при заболеваниях коры надпочечников/
Н. В. Ворохобина, И. П. Серебрякова, Р. К. Галахова, К. А. Баландина. . . 21

Arterial hypertension in adrenal diseases/ N. V. Vorokhobina,
I. P. Serebryakova, R. K. Galakhova, K. A. Balandina . . . 21

Гирсутизм у девочек и подростков/ В. В. Смирнов, А. А. Накула . . . 25

Hirsutism in girls and adolescents/ V. V. Smirnov, A. A. Nakula . . . 25

Под стекло . . . 31

Under the glass . . . 31

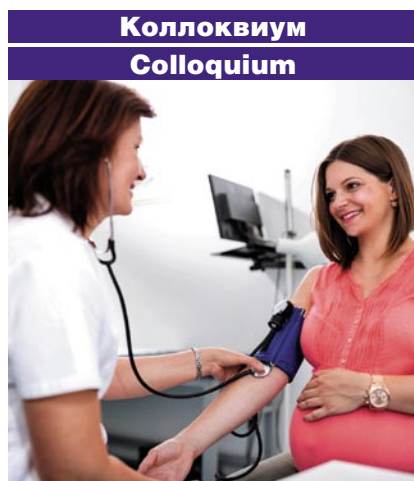
Новый метод консервативного лечения миомы матки/
А. З. Хашукоева, Т. Н. Сухова, Р. А. Рзаева, Г. Г. Мосешвили . . . 34

A new conservative treatment method for hysteromyoma/
A. Z. Khashukoeva, T. N. Sukhova, R. A. Rzaeva, G. G. Moseshvili . . . 34

Оптимизация специализированной медицинской помощи
при бесплодии/ В. Н. Кузьмин, М. А. Машина . . . 38

Optimization of specialized medical help in infertility/ V. N. Kuzmin,
M. A. Mashina. . . 38

Случай немассивной тромбоэмболии легочной артерии у женщин,
бесконтрольно принимающих комбинированные оральные
контрацептивы/ Л. И. Тюкалова, Е. В. Коремина, И. Б. Павлова,
Н. Н. Варлакова, С. В. Семенова . . . 41



Коллоквиум

Colloquium

Актуальная тема

Topical theme

Case of non-massive pulmonary embolism in women who take combined oral contraceptives without control/ L. I. Tyukalova, E. V. Koremina, I. B. Pavlova, N. N. Varlakova, S. V. Semenova	41
Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт? И. В. Мадьянов, Т. С. Мадьянова	44
Menopausal hormonal therapy: what a physician must know?/ I. V. Madyanov, T. S. Madyanova	44
Состояние молочных желез после вспомогательных репродуктивных технологий/ Л. С. Сотникова, Е. В. Голубятникова, Е. В. Удут	48
Characteristics of mammal glands after assisted reproductive technologies/ L. S. Sotnikova, E. V. Golubyatnikova, E. V. Udut	48
Особенности фармакотерапии болевого синдрома при вибрационной болезни/ С. А. Бабанов, Т. А. Азовскова, Н. Е. Лаврентьева	52
Pharmacotherapy aspects of the vibration disease's pain syndrome/ S. A. Babanov, T. A. Azovskova, N. Ye. Lavrentyeva	52
Изучение экологической патологии как потенциальная возможность улучшения терапевтической практики/ В. В. Пьянников, Г. И. Нечаева	56
Study of ecological pathology as a potential opportunity of improving practice in internal medicine/ V. V. Pyannikov, G. I. Nechaeva	56
Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение/ Л. И. Буторова, Г. М. Токмулина, Т. Э. Плавник, Л. И. Рассыпнова, З. А. Мамиева	61
Roman criteria IV irritable intestine syndrome: evolution of views on pathogenesis, diagnostics and treatment/ L. I. Butorova, G. M. Tokmulina, T. E. Plavnik, L. I. Rassypnova, Z. A. Mamieva	61
Костные эффекты альфакальцидола и нативного витамина D в терапии остеопороза/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. В. Надей, Ю. В. Терещенко, Е. Н. Вохмякова, Ю. В. Арбузова	68
Bone effects of alpha-calcidol and native vitamin D in osteoporosis therapy/ M. I. Shupina, G. I. Nechaeva, E. V. Nadey, Yu. V. Tereschenko, E. N. Vokhmyakova Yu. V. Arbuzova	68
Нетипичные симптомы сердечно-сосудистой патологии/ Т. А. Руженцова	73
Atypical symptoms in cardiovascular pathology/ T. A. Ruzhentsova	73
Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева	77
Cholelithiasis and non-alcohol fat hepatic disease: combination and forecast/ S. N. Mekhtiev, O. A. Mekhtieva	77
Лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Место препаратов нитрофуранового ряда в современных условиях/ А. Н. Казюлин	84
Treatment of uncomplicated urinary tract infections. Place of nitrofurantoin drugs in modern therapy/ A. N. Kazulin	84
Стенокардия с высоким уровнем тревоги/ С. Д. Курочкина, Е. В. Семенова, Ю. В. Терещенко, А. А. Семенкин, Г. И. Нечаева	91
Stenocardia with high level of anxiety/ S. D. Kurochkina, E. V. Semenova, Yu. V. Tereschenko, A. A. Semenkin, G. I. Nechaeva	91
Последипломное образование	96
Postgraduate education	96

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, 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 РАН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, 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 РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, 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, академик РАН, НЦЗД РАН, 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 РАН, 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, академик РАН, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАН, 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 РАН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. П. Сметник/ V. P. Smetnik, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin, д. м. н., профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, 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)

Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)

Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)

С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze (Москва)

С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev (С.-Петербург)

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin (Москва)

А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan (Москва)

С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda (Волгоград)

Г. А. Новик/ G. A. Novik (С.-Петербург)

В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)

Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)

А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)

А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky (Москва)

Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub (С.-Петербург)

Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova (Москва)

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova (Москва)

Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova (Москва)

Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova (Москва)

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)

П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov (Москва)

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

57% назначений импортных лекарств можно заместить отечественными

Исследовательская компания MAR CONSULT провела опрос эндокринологов в 50 регионах России, чтобы определить соотношение назначений отечественных и зарубежных лекарств пациентам за последние три месяца.

В общем количестве назначений препаратов доля отечественных лекарств составила 40%, импортных — 30% и еще 30% — это назначения по международному непатентованному названию (то есть в аптеках пациент может купить или получить препарат как отечественного, так и зарубежного производства). При этом, по мнению эндокринологов, почти две трети назначений импортных препаратов можно было бы заместить отечественными. Таким образом, 13% нельзя заменить отечественными аналогами. Соответственно, при устойчивом тренде на импортозамещение, 87% назначений в сегменте эндокринологии может принадлежать отечественным производителям.

Хотя более половины эндокринологов (58%) убеждены, что при отсутствии зарубежных аналогов цены на лекарства российского производства могут повыситься, 34% — считают, что цены не изменятся и 8% — затруднились оценить изменение стоимости.

XVIII Съезд педиатров России

В Москве состоялся XVIII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» с международным участием, посвященный 90-летию профессиональной ассоциации детских врачей страны. Программа Съезда включала вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы. Уделялось большое внимание клиническим разборам сложных случаев в педиатрической практике, представлены алгоритмы терапии острых и хронических заболеваний, сложности диагностики, методики выбора терапии, ее цели и задачи, основные правила и частые ошибки, подходы к оценке эффективности лечения. В рамках послевузовского профессионального образования педиатров были проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии открытия Съезда были подведены итоги конкурса «Детский врач 2016 года» (к участию приглашались детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям); конкурса «Детская медицинская сестра 2016 года» (к участию приглашались медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям); конкурса на лучшую медицинскую организацию педиатрического профиля. На церемонии закрытия Съезда были подведены итоги конкурса научных работ молодых ученых.

Вейновские чтения 2017

Состоялась 13-я междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения», посвященная памяти выдающегося российского невролога, академика РАМН, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии СССР, профессора А. М. Вейна.

На конференции обсуждались ключевые проблемы неврологии, прежде всего вегетативные расстройства, представлены новые данные в области клинической вегетологии. Другие ключевые темы — функциональные расстройства, современные аспекты этой проблемы; проблема боли и новые возможности управления болью, в частности, алгоритмы лечения острой мышечно-скелетной боли и оценка риска хронизации; сон и ассоциированные с ним неврологические проблемы, пароксизмальные расстройства, необычные и диагностически трудные экстрапирамидные синдромы, роль гендера и пола в неврологической практике. Обсуждены и проблемы детской неврологии, такие как возможности диагностического и терапевтического контроля цереброваскулярной па-

тологии детского возраста, нейрохимические аспекты патогенеза гипоксических поражений мозга у новорожденных.

По словам председателя оргкомитета конференции проф. В. Л. Голубева, «Вейновские чтения в последние годы приобретают вид масштабного форума, на котором собираются неврологи и врачи смежных специальностей, чтобы в прямом общении обсудить самые актуальные проблемы своей практической деятельности. Потребность в профессиональном и человеческом общении в неврологической среде, которая в полной мере реализуется на данной конференции, по-прежнему привлекает широкий круг практических врачей и специалистов. Популярность конференции определяется также общественным резонансом и профессиональным интересом к ней врачей различных специальностей, четкой организацией и умелым ее проведением, высокой компетентностью приглашенных докладчиков, многие из которых являются известными лидерами в изучении той или иной проблемы».

Подростков могут привлечь к ответственности за покупку алкоголя

Уже с 16 лет юных нарушителей может ждать административное наказание. На заседании рабочей группы Минздрава по профилактике алкоголизма среди населения обсуждался вопрос введения административной ответственности для несовершеннолетних, покупающих алкоголь.

По сообщению пресс-службы Общественной палаты РФ, Минпромторг предлагает в качестве регулирования розничного оборота алкогольной продукции ввести административную ответственность для подростков от 16 лет за приобретение алкогольной продукции, поскольку именно подростки являются реальной группой риска. Авторы инициативы пояснили, что мера эта необходима с целью «предупреждения последующих нарушений», поскольку дети «не могут в полной мере отвечать за осмысленность своих поступков».

Главный редактор портала «Алкоголь.ру» М. Смирнов считает, что административная ответственность для подростков не поможет уменьшить потребление алкоголя, ведь даже сейчас они свободно покупают его через взрослых. «Этот запрет обходили, обходят и будут обходить, только лишний раз станут возникать конфликты с родителями», — уверен он. По его словам, главная проблема с употреблением алкоголя несовершеннолетними в семейном воспитании, где никто не объясняет, почему именно им нельзя выпивать и покупать спиртное, ограничиваясь лишь запретами, сообщает сетевое издание m24.ru.

Первый заместитель председателя Комиссии ОП РФ по поддержке молодежных инициатив С. Хамзаев: «Необходимо применить те же меры в отношении несовершеннолетних, которые потребляют алкоголь в общественных местах. В данной инициативе говорится только о привлечении к ответственности подростков, которые покупают алкогольную продукцию. Мы выходили с такой инициативой еще в прошлом году, но говорили и о том, чтобы применить те же меры в отношении несовершеннолетних, которые потребляют алкоголь в общественных местах. Предлагалось «наказать» их социально полезным трудом. Как пример это может быть уборка территорий школ или других социальных учреждений. Таким образом, считаю, что Минздрав предлагает совершенно правильную меру, но необходимо говорить о ней шире. Должна быть некая шкала ответственности — чтобы дети понимали, что как за покупку, так и за потребление алкоголя в общественных местах следует наказание. Безусловно, для этого государством должна вестись более четкая и системная работа по формированию у подростков уважительного и бережного отношения к собственному здоровью».

Исследование отношения россиян к собственному здоровью

Проведено исследование отношения россиян к собственному здоровью. Исследование ставило цель определить, насколько различаются

декларируемое отношение россиян к здоровью и реальная практика заботы о нем. Исследование проводилось по выборке 700 интервью в следующих городах России: Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Екатеринбург, Казань, Омск, Уфа, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону, Самара, Пермь, Краснодар, Ярославль, Саратов, Оренбург, Барнаул, Тюмень, Иркутск, Томск, Рязань. В опросе приняли участие мужчины (45%) и женщины (55%) 25–50 лет с доходом средним и выше среднего по шкале самооценки, страдавшие за последние 12 месяцев от простуды/ОРВИ/гриппа/насморка/кашля/боли в горле. Анализ данных показал, что когда речь заходит о профилактике и лечении заболеваний, жители России склонны балансировать между ответственностью и независимостью.

Как сообщается в пресс-релизе компании GfK, проводившей исследование, по мнению большинства опрошенных (70%) врача необходимо посещать только в случае серьезных заболеваний или время от времени — раз в год. Более половины (56%) опрошенных периодически ставят себе диагноз самостоятельно. Большая часть респондентов предпочитает устанавливать диагноз и искать методы лечения в интернете, и более 80% из них признают, что следуют найденным рекомендациям. Нельзя назвать абсолютную причину такой «безответственности», но удалось выяснить, что для части наших соотечественников это вынужденная халатность — 40% опрошенных признают, что не успевают следить за здоровьем и соблюдать режим из-за напряженного ритма жизни. Это же косвенно подтвердили и другие показатели:

- 45% стараются не брать больничный и приходят на работу, даже если чувствуют себя плохо. В то же время 55% опрошенных осуждают коллег, приходящих на работу больными;
- 56% опрошенных заявили, что при простудных заболеваниях не отменяют своих планов и стараются лечиться максимальным числом сильнейших действующих препаратов;
- 37% считают себя заболевшими, только если у них поднимается температура.

Среди россиян, предпочитающих прибегать к квалифицированной медицинской помощи при недомогании, самыми частыми симптомами стали головная боль, симптомы спортивных и бытовых травм, а также простуды и ОРВИ — с последними врача посещало около 20% респондентов.

63% опрошенных готовы начать лечиться препаратами, которые не использовали ранее, при этом они отдают предпочтение наиболее эффективным и принимают решение о покупке средства заранее. Исследование проиллюстрировало одну заметную черту: российские пациенты «автономны» — это проявляется как в «необязательном» посещении специалиста в случае болезни, так и в том, что, даже попав к врачу, они влияют на выбор препарата, который будет им назначен:

- 69% опрошенных склонны к тому, чтобы попросить врача о замене препарата, если сочтут его неэффективным;
- 47% респондентов просили врача заменить одно лекарство на другое, чаще всего из-за высокой цены препарата или наличия негативного опыта его применения;
- 36% опрошенных предпочли бы более дешевые препараты, еще 1/5 часть — универсальные с точки зрения снятия симптомов.

Опрос ОНФ показал неудовлетворенность населения деятельностью страховых медорганизаций

Исследование Народного фронта показало, что страховые медицинские организации не предоставляют пациентам конкретных практических сведений о порядке получения медпомощи в рамках Обязательного медицинского страхования (ОМС). Пациенты же, в свою очередь, не знают об обязанностях страховых организаций по отношению к ним и поэтому крайне редко обращаются к ним за помощью. Эксперты ОНФ обратятся в Министерство здравоохранения РФ с просьбой обратить внимание на неэффективность работы страховых медицинских организаций.

Согласно данным исследования, проведенного экспертами ОНФ в октябре 2016 года путем анкетирования 1500 пациентов в 58 регионах, услугами ОМС пользуются 88% граждан. Больше всего бесплатная медицина востребована в Брянской, Воронежской, Иркутской, Кемеровской, Кировской, Костромской, Курганской, Липецкой, Омской, Оренбургской, Рязанской, Самарской, Саратовской, Сахалинской, Тверской и Тульской областях, Забайкальском, Камчатском, Красноярском и Пермском краях, Республиках Алтай, Башкортостан, Мордовия, Тыва, Хакасия, Удмуртия и Чувашия, а также в Еврейской АО (более 90% респондентов), менее всего — в Республике Марий Эл, Новосибирской области (менее 50% опрошенных).

Однако, несмотря на востребованность медуслуг в рамках ОМС, многие граждане не знают, на что они имеют право в рамках страхования. Так, исследование показало, что при оформлении полиса ОМС более половины респондентов не получили в страховой организации никакой полезной информации о бесплатной медпомощи и порядке взаимодействия с медучреждениями.

«Страховые компании должны предоставлять гражданам сведения о медорганизациях, осуществляющих деятельность в сфере ОМС, качестве и условиях предоставления медпомощи в рамках базовой и территориальной программ, прохождении диспансеризации и профилактического медосмотра и др. Однако на практике этого не происходит. Исследование ОНФ показало, что более половины пациентов, неудовлетворенных качеством медпомощи, так и не обратились в страховые организации за защитой. Скорее всего, большинство из них просто не знают, что это можно делать. При этом защита прав пациентов нормативно закреплена. Но как это должно происходить, нигде не уточняется», — сказала главный врач ООО «Медицинский центр «Здоровье», врач-терапевт, врач-профпатолог Елена Луцева.

Она добавила, что недовольными качеством работы страховых организаций в части защиты прав пациентов остались более 40% респондентов. При этом стоит отметить, что в СМО остается до 4% всего годового бюджета ОМС, а это около 50 млрд рублей, которые в том числе должны быть направлены на контроль за качеством медуслуг, получаемых гражданами.

Также в ходе исследования граждане высказали свое видение того, что должны делать страховые медорганизации. По их мнению, страховым организациям следует уведомлять пациентов о проведении диспансеризации, вакцинации, необходимости прохождения профилактического медосмотра, изменении контактной информации и графика работы медорганизации, порядке получения медпомощи, перечне медикаментов, бесплатно предоставляемых при госпитализации и амбулаторном посещении. Большинство опрошенных ответили, что хотели бы, чтобы их уведомляли об этих услугах с помощью смс или электронной почты.

«Если бы страховые медицинские организации эффективно выполняли свою работу — активно помогали пациентам во взаимодействии с медучреждениями, информировали бы о том, на какие услуги они имеют право, то и качество медпомощи было бы выше. Сейчас же получается, что пациент фактически остался один на один со своими проблемами, поскольку страховые компании занимаются преимущественно выяснением отношений с медицинскими организациями. Мы просим Минздрав РФ и Фонд обязательного медицинского страхования обратить внимание на эту проблему и принять меры по урегулированию ситуации», — сказала сопредседатель регионального отделения ОНФ в Томской области, депутат Госдумы Татьяна Соломатина.

Напомним, вопрос об эффективности деятельности страховых компаний в сфере здравоохранения был поднят на форуме ОНФ «За качественную и доступную медицину!» в сентябре прошлого года. Тогда Е. Луцева попросила Президента РФ, лидера Общероссийского народного фронта В. Путина проработать вопрос проверки страховых медицинских организаций и повышения государственного контроля над ними. По итогам форума глава государства дал соответствующее поручение правительству РФ.

Терапия ожирения у пациенток с дисгормональной патологией молочных желез

Л. С. Сотникова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

О. С. Тонких**, кандидат медицинских наук

Е. В. Голубятникова***

* ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, Томск

** ООО ЛДЦ «Международный институт биологических систем — Томск», Томск

*** ОГБУЗ ОЦ, Томск

Резюме. Представлена эффективная математическая модель ультразвуковой диагностики дисгормональной патологии молочных желез. Полученные данные демонстрируют положительную динамику состояния молочных желез при комплексной терапии доброкачественной дисплазии молочных желез на фоне терапии алиментарного ожирения.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочных желез, ожирение, ультразвуковая диагностика, математическая модель.

Abstract. The effective mathematic model of ultrasound diagnostics of mammal gland dyshormonal pathology was presented. The data obtained demonstrate positive changes in mammal gland condition in complex therapy of non-malignant dysplasia of mammal glands against the therapy of alimentary obesity.

Keywords: non-malignant mammal gland pathologies, obesity, ultrasound diagnostics, mathematic model.

На современном этапе в России по данным диспансеризации алиментарное ожирение (Е60.0 по МКБ-10) является самой частой патологией среди женского населения. С другой стороны, патология молочных желез занимает лидирующую позицию среди патологии репродуктивной системы. Доброкачественные заболевания молочных желез выявляются у 25% женщин в возрасте до 30 лет, у 60% женщин старше 40 лет и у 80% пациенток с гинекологической патологией. Наиболее часто наблюдается диффузная форма доброкачественной дисгормональной дисплазии молочных желез (N60.0 по МКБ-10). На современном этапе следует рассматривать доброкачественную дисплазию молочных желез как фоновое заболевание для развития рака молочных желез. Известно, что ожирение является

ведущим фактором риска развития рака молочных желез. Поэтому ранняя диагностика патологии молочных желез на стадии диффузного гиперпластического процесса и проведение патогенетического лечения, эффективная коррекция избыточного веса, а также наблюдение за этими пациентками реализуют профилактику рака молочной железы. Пока же мы имеем страшную реальность — рак молочных желез в настоящий момент занимает первое место в онкологической заболеваемости и смертности женщин России [1–3].

С 2009 г. выявление и лечение доброкачественной патологии молочных желез входит в обязанности специалиста акушера-гинеколога. Однако практическая реализация должного встречает определенные затруднения, несмотря на принятые в ряде регионов России распоряжения Департаментов здравоохранения о тактике ведения пациенток с патологией молочных желез на основании Приказа МЗ РФ № 572-н. В обязанно-

сти специалиста акушера-гинеколога входит назначение рекомендаций и медикаментозной терапии пациенткам с алиментарным ожирением. Здесь также наблюдается неактивность гинекологов относительно должной борьбы с лишним весом, а массовое направление ими пациенток к эндокринологам, которое можно назвать «спихотерапией».

Основой для выявления патологии молочных желез является применение методов лучевой диагностики (ультразвуковое исследование, маммография, магнитно-резонансная томография). Сегодня именно гинеколог стал для женщины первым специалистом для выбора дифференцированной тактики: ежегодное наблюдение, лечение диффузных форм мастопатии у гинеколога или направление к онкологу при выявлении узловых форм заболевания и рака молочных желез [4, 5]. Для этих целей наиболее удобным и доступным диагностическим методом является ультразвуковое исследование. Однако на современном этапе мы имеем труд-

¹ Контактная информация:
sotnikova-larisa@mail.ru

ности, касающиеся интерпретации сонографических характеристик клинических форм диффузной мастопатии различными авторами, что затрудняет работу практикующего специалиста и не позволяет решить глобальную задачу, а именно выполнить раннюю профилактику развития рака молочных желез [6–8]. Доказательная медицина (evidence based medicine) становится технологией и философией современной медицины [9]. А практическая медицина, как никакая другая деятельность, нуждается в разработке методов и критериев, обеспечивающих объективные доказательства принимаемых решений при обследовании пациентов.

Целью настоящего исследования было при помощи разработанной современной математической модели ультразвуковой диагностики дисгормональной патологии молочных желез оценить состояние молочных желез у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез на фоне терапии алиментарного ожирения препаратом Редуксин.

Материал и методы исследования

В рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» по профилактике рака молочных желез, совместного проекта СибГМУ, НИИ фармакологии РАН (руководитель — профессор Л. С. Сотникова), обследовано 266 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст пациенток в исследовании был $31,2 \pm 0,2$ года. Основную группу составили 240 пациенток, имевших в соответствии с клинкорентгенологической классификацией Н. И. Рожковой (1993 г.) диагноз: диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез (ДДМЖ). Наличие дисгормональной патологии молочных желез верифицировалось с помощью ультразвукового исследования с использованием линейного датчика 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования в первую фазу менструального цикла (5–10 день), пациенткам старше 35 лет с дополнительным выполнением рентгенологической маммографии. Полученные эхографические показатели позволили разделить пациенток с ДДМЖ на четыре клинических группы: I группа ($n = 72$) — с преобладанием железистого компонента; II группа ($n = 66$) — с преобладани-

ем кистозного компонента; III группа ($n = 53$) — с преобладанием фиброзного компонента; IV группа ($n = 49$) — смешанной формы. Контрольную группу составили 50 практически здоровых женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту, без соматической и гинекологической патологии.

Из статистических методов обработки результатов обследования проводился анализ вариационных рядов методами описательной статистики с вычислением медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей. Качественные признаки оценивались путем вычисления абсолютных и относительных частот. Анализ различий по количественным признакам выполнялся методами множественного сравнения независимых групп (ANOVA Краскела–Уоллиса) и методами сравнения двух независимых групп (U-тест Манна–Уитни). Для изучения связей между признаками применялся корреляционный анализ Кенделла. Разницу значений принимали статистически значимой при $p < 0,05$. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA).

Используемые статистические методы позволяют понять общую тенденцию развития болезни. Однако для оценки индивидуальных особенностей пациентки необходимо разработать принципы врачебной технологии, когда на фоне общих закономерностей была бы возможность делать доказательные выводы о состоянии здоровья каждой обследуемой женщины. С этой целью в работе был реализован алгоритм неоднородной последовательной процедуры распознавания в модификации А. А. Генкина [10].

Результаты и обсуждение

Вопрос о наличии или отсутствии ДДМЖ у пациентки, правильная интерпретация полученных клинкорентгенологических, лабораторных и эхокопических данных, а также определение формы мастопатии у данной конкретной пациентки остается острым и в настоящее время. Эта проблема ежедневно возникает у многих специалистов (гинекологов, онкологов, врачей ультразвуковой диагностики). В связи с этим назрела необходимость создания и использования в практической медицине алгоритмов с целью получения диагностических коэффициентов, согласно современным требованиям доказательной медицины.

Для решения задач диагностики с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания были сформированы две группы обследованных женщин: обучающая ($n = 130$) и тестовая ($n = 90$). Для обучающей группы в ходе исследования были получены диагностические коэффициенты для каждого из возможных состояний — «болен», «здоров». Из всех эхографических признаков была построена последовательность, в которой признаки располагались в порядке убывания информативности.

Для каждой формы диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез по диагностическим коэффициентам (ДК) с учетом информативности признаков были получены решающие правила. Качество распознавания с использованием диагностических таблиц проверялось на тестовой группе женщин. Полученные с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания диагнозы для женщин тестовой группы сопоставлялись с клиническими данными, затем определялось количество правильно и неправильно принятых решений. Анализ полученных результатов показал, что ошибка риска составляет от 0,3–0,7 при 95% доверительном интервале, а построенные диагностические таблицы позволяют получить дополнительную информацию для повышения качества диагностики и прогнозирования заболевания.

Эхокопически при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента у пациенток отмечалось увеличение толщины слоя паренхимы желез до 20,9 [8,08; 14,5] мм, средняя или пониженная эхогенность железистого слоя, со слабой выраженностью или отсутствием явлений жировой инволюции; уменьшение толщины премаммарной клетчатки (средние значения [1,91; 11,4] мм) и ретромаммарного слоя (средние значения [2,64; 8,95] мм). Дуктэктазия встретилась лишь у 8% пациенток I группы. При проведении доплерографии нами выявлено увеличение количества сосудов и увеличение скоростей кровотока. Средние значения скоростей кровотока составили $V_{max} = 0,16$ [0,15–0,17] м/с, $V_{min} = 0,06$ [0,05–0,07] м/с, $RI = 0,6$ [0,5–0,7], $PI = 1,13$ [1,11–1,15]. На основании формулы определения вероятности наличия у пациентки ДДМЖ с преобладанием железистого компонента с использованием неоднородной последовательной

процедуры распознавания в модификации А.А. Генкина нами были получены диапазоны значений и диагностические коэффициенты признаков, характерных именно для железистой формы ДДМЖ. Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц для диагностики ДДМЖ с преобладанием железистого компонента обеспечивают качество распознавания 94%.

При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента основным признаком, который был выявлен у всех пациенток данной группы, стало наличие кист, средние размеры которых составили 5 [4–7] мм. В большей части случаев кисты обнаружены в обеих железах (89%), у 11% женщин в одной из желез. Увеличение толщины железистого слоя было у 77% пациенток и составило 16 [14–18] мм, что достоверно ниже, чем при железистом варианте ДДМЖ ($r = 0,73$; $p < 0,05$). Во II группе также отмечено наличие более выраженного перидуктального фиброза, а у 30% пациенток выявлено расширение млечных протоков. Анализ измеренных доплерографически показателей кровотока при ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента не выявил достоверных отличий от пациенток I группы. Нами были получены диапазоны значений и диагностические коэффициенты признаков, характерных для ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента, при этом качество распознавания составило 87%.

Характерным признаком наличия у пациенток ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента стало выявление увеличения толщины слоя фиброглангулярной ткани у всех пациенток до 15 [13–17] мм. Отмечено резкое повышение эхогенности железистой ткани, наличие перидуктального фиброза и фиброзирования связок Купера, а также увеличение количества жировых включений, увеличение толщины пре- и ретроаммарной клетчатки, толщина которой в большинстве случаев соответствовала нормальным значениям для пациенток данной возрастной группы. Дуктэктазия выявлена нами у 67%, достоверно чаще, чем в двух других группах ($r = 0,76$; $p < 0,05$). Оценка показателей кровотока при ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента не выявила достоверных отличий от других вариантов ДДМЖ. Сравнительный анализ показал, что в III группе пациенток увеличение

толщины железистой ткани значимо ниже, чем в I группе больных ($r = 0,81$; $p < 0,05$), и не отличается от толщины фиброглангулярного слоя пациенток II группы ($r = 0,47$; $p > 0,05$). Рассмотренный для диагностики алгоритм с использованием неоднородной последовательной процедуры распознавания конкретно для этой формы обеспечивает качество распознавания 84%.

Признаками наличия у пациенток смешанной формы ДДМЖ наряду с увеличением толщины слоя фиброглангулярной ткани до 15 [13–17] мм, резким повышением эхогенности железистого слоя, наличием перидуктального фиброза и фиброзированием связок Купера, увеличением толщины пре- и ретроаммарной клетчатки стало выявление разнокалиберных кист. В 71,4% случаев кисты обнаружены в обеих железах. Дуктэктазия выявлена нами у 50% пациенток, достоверно чаще, чем в двух других группах ($r = 0,76$; $p < 0,05$). Анализ показателей кровотока при данной форме не выявил достоверных отличий от других вариантов ДДМЖ. При определении вероятности возникновения смешанной формы ДДМЖ с использованием неоднородной последовательной процедуры распознавания нами также были получены диапазоны значений и диагностические коэффициенты признаков, характерных для смешанной формы ДДМЖ. Отношение риска для данных значений составило 0,6 при 95% доверительном интервале.

Практическая значимость разработанной нами математической модели заключается в простой и объективной диагностике формы диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез в любом возрасте с применением метода ультразвуковой диагностики и в объективной оценке эффективности проводимых лечебных мероприятий с позиции доказательной медицины (Патент № 2452389 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией» зарегистрирован 10.06.2012).

С применением разработанной нами математической модели в рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» по профилактике рака молочных желез (СибГМУ, НИИ фармакологии РАМН) проведена оценка состояния молочных желез у пациенток

с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез на фоне терапии алиментарного ожирения препаратом Редуксин. Клиническое исследование (фаза IV) являлось сравнительным, проспективным (параллельные группы), рандомизированным (метод «случай-контроль») и моноцентровым.

В исследование вошли 100 пациенток репродуктивного возраста от 26 до 42 лет (средний возраст $31,2 \pm 1,5$ года) с наличием ДДМЖ на фоне алиментарного ожирения с индексом массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 и более, которые были распределены в основную группу ($n = 56$) и группу сравнения ($n = 44$). Средний ИМТ в обеих группах составил $33 \pm 0,5 \text{ кг/м}^2$. У пациенток основной группы медикаментозное лечение алиментарного ожирения проводилось препаратом Редуксин (МНН: сибутрамин и целлюлоза микрокристаллическая) в дозе 10 мг в сутки курсом 6 месяцев. Базовым препаратом для лечения патологии молочных желез являлся препарат Мастодинон (капли для приема внутрь) в суточной дозе 60 капель курсом 3 месяца и дальнейшим сроком наблюдения до 6 месяцев. Группа сравнения была сформирована из 38 пациенток, не получавших лечение ожирения, но принимающих препарат Мастодинон по известной схеме. Пациентки, принимавшие для терапии ожирения препарат Редуксин, были рандомизированы из участников российской наблюдательной программы «Прима-Вера», одобренной независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (12.10.2012). В течение исследования рандомизированные пациентки основной группы и группы сравнения наносили врачу три плановых визита — до начала исследования (визит 0), в начале лечения (визит 1) и через 6 месяцев после начала лечения (визит 2). Контрольную группу составили 40 практически здоровых женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту, без соматической и гинекологической патологии. У всех женщин было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные при объективном осмотре данные были автоматически обработаны с помощью разработанного и предлагаемого нами диагностического алгоритма. В табл. 1 представлена часть перечня признаков (ключевые эхографические показатели), значения

Таблица 1

Извлечение из таблицы для диагностики дисгормональной патологии МЖ

Признак	Диапазон признака (до лечения)	ДК
УЗИ МЖ, премаммарная клетчатка, мм	[-1,95; 16,5]	-0,09198
УЗИ МЖ, фиброглангулярная ткань, мм	[4,69; 17,1]	0,096349
УЗИ МЖ, ретромаммарная клетчатка, мм	[-0,7; 12,4]	0,024007

Таблица 2

Динамика изменения основных клинических симптомов в процессе терапии диффузной доброкачественной дисгормональной патологии молочных желез ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Основная группа, n = 56 (Редуксин и Мастодинон)		Группа сравнения, n = 44 (Мастодинон)	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
1	2	3	4	5
Циклическая масталгия, %	52,11 ± 2,63 $p_1 > 0,05$	9,25 ± 0,12 $p_2 < 0,001$	51,25 ± 1,92	14,02 ± 0,08 $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,01$
Ациклическая масталгия, %	35,93 ± 2,30 $p_1 > 0,05$	5,23 ± 0,97 $p_2 < 0,001$	35,05 ± 2,44	6,13 ± 0,35 $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,001$
«Уплотнения» молочных желез, %	31,75 ± 2,56 $p_1 > 0,05$	13,23 ± 0,05 $p_2 < 0,001$	29,91 ± 2,19	25,03 ± 1,06 $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,001$
Самопроизвольные выделения из сосков, %	34,43 ± 3,55 $p_1 > 0,05$	12,23 ± 0,08 $p_2 < 0,001$	31,05 ± 2,63	11,04 ± 1,05 $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,001$
Выделения из сосков при надавливании, %	22,15 ± 2,50 $p_1 > 0,05$	8,23 ± 0,85 $p_2 < 0,001$	26,80 ± 2,45	7,02 ± 1,37 $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,001$

Примечание. p_1 — достоверность различий показателей по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток группы сравнения; p_2 — по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток данной группы на 2-м визите (через 6 месяцев) к 1-му визиту (до лечения); p_3 — по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток на 2-м визите к основной группе, принимавших Редуксин и Мастодинон.

Таблица 3

Для диагностики оценки эффективности терапии ДДМЖ совместно с терапией алиментарного ожирения

Признак	Редуксин и Мастодинон, n = 56		Мастодинон, n = 44		Контроль, n = 40
	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака
УЗИ МЖ, премаммарная клетчатка, мм	[1,82; 10,2]	0,069556	[1,84; 11,0]	-0,08364	[1,85; 11,0]
УЗИ МЖ, фиброглангулярная ткань, мм	[9,08; 13,5]	-0,01055	[7,87; 14,7]	-0,09633	[8,0; 14,0]
УЗИ МЖ, ретромаммарная клетчатка, мм	[2,64; 8,44]	0,039456	[1,5; 9,1]	0,026741	[2,0; 8,5]

каждого из них, диапазон, в который попадает признак, диагностический коэффициент, соответствующий данному диапазону.

При математической обработке полученных результатов сумма всех диагностических коэффициентов была равна 3,836121, что больше, чем пороговое значение, равное 0,97, то есть основная когорта обследуемых пациенток (n = 72) имела ДДМЖ с преобладанием железистого компонента.

При систематизации многообразных клинических проявлений доброкачественной дисплазии молочных желез у обследованных пациенток выявлено, что основной жалобой являлась умеренно выраженная масталгия, носящая циклический характер. Исследуя эффективность совместной терапии патологии молочных желез и алиментарного ожирения, нами была также оценена динамика клинических проявлений заболевания в группах обследуемых (табл. 2).

Через 6 месяцев при контрольном обследовании собранные клиничко-анамнестические, лабораторные данные и результаты ультразвукового сканирования молочных желез пациенток были в виде абсолютных значений признаков внесены в предлагаемый алгоритм с последующим пересчетом диагностических коэффициентов. После математической обработки полученных результатов выявилось, что основными значимыми объективными критериями оценки эффективности проводимой терапии явились ряд эхографических показателей (измерение толщины премаммарной клетчатки, толщины фиброглангулярного слоя и толщины ретромаммарной клетчатки).

При ультразвуковом исследовании молочных желез после 6 месяцев наблюдения полученные показатели в виде абсолютных значений признаков были внесены в предлагаемый алгоритм с последующим пересчетом диагностических коэффициентов, при этом сумма всех диагностических коэффициентов составила: -3,02376, что меньше, чем пороговое значение: -1,255272505.

При анализе полученных значений диапазона признака и диагностического критерия делаем вывод, что эхографические показатели состояния молочных желез через 6 месяцев после терапии препаратом Мастодинон вошли в диапазон нормальных значений. Оцениваемые показатели УЗИ молочных желез у пациенток, принимавших медикаментозную терапию алиментарного ожирения препаратом Редуксин совместно с базовым лечением ДДМЖ препаратом Мастодинон, наиболее соответствовали показателям здоровых женщин контрольной группы (табл. 3).

Обсуждение результатов и выводы

На современном этапе использование принципов доказательной медицины при проведении комплексной и сравнительной оценки данных ультразвуковой картины у пациенток с диффузной дисгормональной дисплазией молочных желез позволяет сформулировать ведущий диагностический алгоритм и выработать диагностические коэффициенты для каждой конкретной формы заболевания. Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц обеспечивают качество распознавания 87–94%,

что позволяет для практического здравоохранения существенно ускорить и облегчить работу специалиста в качественной диагностике дисгормональной патологии молочных желез. На примере применения разработанной нами математической модели возможно максимально объективно проводить диагностику и оценку эффективности терапии дисгормональной патологии молочных желез (Патент № 2452389 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией» зарегистрирован 10.06.2012) [11].

Лекарственный препарат Мастодинон имеет доказанную высокую эффективность при терапии диффузной доброкачественной дисгормональной дисплазии молочных желез (N60.0 по МКБ-10). При этом значимыми критериями оценки эффективности являются не только клинические симптомы, но и определенные нами объективные эхографические показатели (толщина премаммарной клетчатки, толщина фиброглангулярного слоя и толщина ретромаммарной клетчатки).

Наши многолетние исследования подтвердили наличие у препарата Мастодинон дополнительных механизмов действия при дисгормональной патологии молочных желез, а именно: нормализацию функционального состояния вегетативной нервной системы; устранение надпочечниковой дисфункции за счет снижения в сыворотке крови уровней АКТГ и кортизола; нормализацию метаболизма эстрогенов за счет повышения продукции 2-гидроксистерона и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16αОНЕ1; повышение лимфоцитами продукции ИЛ-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижение продукции ФНО-α, стимулирующего пролиферативные процессы. Наличие комплекса патогенетически обоснованных механизмов действия у препарата Мастодинон позволяют использовать его не только как базовый препарат для лечения доброкачественной патологии молочных желез, но и с целью «прикрытия» молочной железы от нежелательных эффектов при назначении гормональных препаратов: комбинированных оральных контрацептивов, менопаузальной гормональной терапии, препаратов для стимуляции овуляции или суперовуляции в рамках

вспомогательных репродуктивных технологий, а также в эстетической и пластической хирургии молочных желез [12, 13].

Ожирение у женщин связано с повышенным (в сравнении со средним по популяции) риском развития доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез за счет внегормонального синтеза эстрогенов в жировой ткани, местного усиления ароматазной активности и активации локального стероидогенеза, а также увеличения содержания рецепторов к эстрадиолу, повышения чувствительности клеток к действию эстрадиола, ускорения роста эпителиальных клеток и формирования функциональной гиперпролактинемии [14].

Наше исследование достоверно показало, что совместная комплексная терапия алиментарного ожирения (Е60.0 по МКБ-10) лекарственным препаратом Редуксин и дисгормональной патологии молочных желез препаратом Мастодинон является эффективной по оценке основных признаков клинической картины и данных эхографических характеристик заболевания, хорошо переносимой пациентками и безопасной. Средний ИМТ у пациенток после 6 месяцев применения Редуксина составил $26 \pm 0,5 \text{ кг/м}^2$.

Препарат Редуксин является единственным комплексным препаратом для медикаментозного лечения алиментарного ожирения с повышенным профилем безопасности, содержащим сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу. Сибутрамин является пролекарством и проявляет свое действие за счет метаболитов, ингибирующих обратный захват моноаминов серотонина, норадреналина и дофамина. Целлюлоза микрокристаллическая является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием. На современном этапе препарат Редуксин является препаратом выбора не только для терапии ожирения, но и для полноценного формирования правильного пищевого поведения, чтократно увеличивает эффективность лечения и снижает рецидивы возврата избыточной массы тела.

Таким образом, сегодня мы имеем удобную для широкого применения в практическом здравоохранении математическую модель для ультразвуковой диагностики и объективной оценки эффективности терапии добро-

качественной дисплазии молочных желез, что позволяет осуществляемую гинекологами раннюю профилактику рака молочных желез вывести на качественно новый уровень. Одной из схем терапии дисгормональной патологии молочных желез является предлагаемая нами совместная терапия ДДМЖ и алиментарного ожирения. ■

Литература

1. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни. М., 2010. 302 с.
2. Филиппов О. С. Доброкачественные заболевания молочных желез: руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс-информ, 2007. 54 с.
3. Gynecol. Endocrinol. 2006. Dec. 15. Suppl. 6. P. 37–43.
4. Цой Л. К. Лекарственная терапия диффузной мастопатии и ПМС // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2010. № 3. С. 2–7.
5. Olawaye A., Withiam-Leitch M., Danakas G. et al. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. 2005. № 12 (50). P. 933–939.
6. Рожкова Н. И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы / Под ред. А. С. Павлова. М.: Медицина, 1993. 227 с.
7. Конавалова В. Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с дисгормональными заболеваниями молочных желез // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2009. № 6. С. 6–12.
8. Love S. M., Gelman R. S., Silen W. Fibrocystic disease of the breast: a nondisease // N. Engl. J. Med. 1982. № 307. P. 1010–1014.
9. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. М.: Медиа Сфера, 2001. 392 с.
10. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. СПб: Медицина, 2002. 176 с.
11. Tonkikh O. S., Sotnikova L. S., Gerget O. M., ElAkad E. V., Okkel J. V. The implementation of guidelines for evidence diagnosis of benign mammary dysplasia/Science and Education: materials of the II international research and practice conference — Germany. 2012. P. 474–480.
12. Сотникова Л. С. и соавт. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии // Мать и дитя. 2011, № 1, с. 342–346.
13. Сотникова Л. С., Сотников А. А., Удот Е. В., Тонких О. С. Возможности применения препарата мастодинон после эндопротезирования молочных желез // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2013. Т. 16, № 4, с. 38–44.
14. Андреева Е. Н., Хамошина М. Б., Руднева О. Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. 2011. Т. 14, № 1, с. 34–38.

Возможности терапии остеопороза бисфосфонатом алендронатом в практике врача первичного звена

Л. А. Марченкова, кандидат медицинских наук

ФГБУ РНЦ МРиК МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены современные подходы к терапии остеопороза. Приводится патогенетическое обоснование применения бисфосфонатов, характеризующихся высокой эффективностью за счет снижения риска развития новых переломов, позитивного влияния на процессы костного ремоделирования и прироста минеральной плотности костной ткани, а также хорошим профилем безопасности.

Ключевые слова: остеопороз, перелом, лечение остеопороза, бисфосфонаты, механизм действия бисфосфонатов, алендронат, приверженность лечению.

Abstract. The modern approaches to the treatment of osteoporosis are considered. Pathogenic background for use of bisphosphonates is given. Bisphosphonates are characterized by high efficiency for reducing the risk of new fractures, positive influence on processes of bone remodeling and increase mineral density of bone tissue. They also have a good safety profile.

Keywords: fracture, treatment of osteoporosis, bisphosphonates, the mechanism of action of bisphosphonates, alendronate, commitment to treatment.

Остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности костной ткани и повышение риска развития переломов при незначительной травме. ОП выявляется у 21% жительниц Европы в возрасте 50–84 лет [1] и у 33,8% городских российских женщин в возрасте 50 лет и старше [2]. Переломы при минимальной травме являются осложнениями этого заболевания и определяют его медико-социальное и экономическое значение. В Западной Европе у женщин в постменопаузе частота переломов только типичной для ОП локализации — проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела предплечья и тел позвонков — составляет 40%, превышает заболеваемость раком молочной железы и близка к распространенности сердечно-сосудистой патологии [1]. Вследствие высокой частоты и тяжести осложнений — низкоэнергетических переломов, ОП по праву считается одной из важнейших проблем здравоохранения XXI века.

ОП — классическая мультидисциплинарная патология. Тем не менее в большинстве стран наблюдение основной массы больных ОП осуществляют врачи общей практики, которые при этом достаточно неплохо разбираются в проблеме. В Германии 82,7% семейных врачей хорошо ориентируются в вопросах диагностики и лечения ОП, 51,7% — знакомы с национальными клиническими рекомендациями по ОП, а 43% — постоянно используют их в своей клинической практике [3]. В Италии практически все семейные врачи занимаются ведением больных ОП, 83% — рутинно используют костную денситометрию в своей клинической практике, 53% — оценивают биохимические маркеры костного метаболизма [4]. В России также прослеживается тенденция к расширению сферы деятельности терапевтов и семейных врачей в оказании медицинской помощи больным ОП. В частности, врачам первичного звена рекомендуется реализовывать долгосрочное

лечение ОП, назначенное врачом-специалистом (Приказ МЗ и СР РФ от 4 мая 2010 г. № 315 н). Однако пока терапевты и врачи общей практики не столь активно принимают участие в ведении больных ОП: анкетный опрос 503 врачей 17 специальностей, работающих в Московском регионе, показал, что лечением больных ОП по-прежнему занимаются преимущественно узкие специалисты: эндокринологи (89,3%), ревматологи (85,7%) и неврологи (60%) [5].

Одной из причин недостаточной активности врачей первичного звена в ведении больных ОП является низкий уровень знаний о методах диагностики и лечения этого заболевания [6]. Поэтому важное значение имеет информирование терапевтов и врачей общей практики о простых и эффективных методах лечения ОП и профилактики переломов, применимых на базе медицинских организаций первого уровня оказания медицинской помощи.

Патогенетическое обоснование применения бисфосфонатов в качестве препаратов первой линии лечения остеопороза

Для лечения ОП используется широкий арсенал современных лекарственных средств, основной целью назначения которых является снижение риска переломов: бисфосфонаты (алендронат, золедронат, ибандронат и ризедронат), деносумаб, терипаратид и стронция ранелат (вторая линия). Обязательным дополнением к патогенетической терапии ОП является нативный витамин D или его активные метаболиты, а также препараты кальция в случае недостаточного его потребления с пищей.

Бисфосфонаты — типичные представители класса антирезорбтивных средств лечения ОП, замедляющие активность резорбции костной ткани с помощью двух отдельных механизмов: физико-химического и клеточного. Физико-химический механизм реализуется посредством связывания бисфосфонатов непосредственно с костным гидроксипатитом, в результате чего замедляется перфорация трабекулярных пластин [7]. Благодаря действию бисфосфонатов уменьшается порозность

кортикального вещества, распределение минералов в нем становится более равномерным, что сопровождается увеличением плотности кортикального костного слоя [8, 9]. Захват и распределение бисфосфонатов в компартментах костной ткани зависят от скорости костного обмена и особенностей ее аффинности. После того как пространство ремоделирования насыщается бисфосфонатами, их захват начинает зависеть от высвобождения бисфосфонатов из единиц ремоделирования, а также от образования новых базовых единиц ремоделирования. Удержанные в организме бисфосфонаты могут рециклироваться, то есть возвращаться в системный кровоток из резорбированной остеокластами поверхности кости. Такие молекулы бисфосфоната, высвобожденные из костной ткани, либо удаляются из организма через почки, либо присоединяются к другому участку кости. Непрерывное применение бисфосфонатов увеличивает «бисфосфонатную нагрузку» на кость, что объясняет уникальную особенность этого класса препаратов — сохранение клинического эффекта даже после отмены терапии [10].

Клеточный механизм действия бисфосфонатов основан на замедлении ремоделирования костной ткани и подавлении резорбтивной активности остеокластов. Зрелые активные остеокласты в зоне базовой единицы ремоделирования захватывают бисфосфонаты, которые, в свою очередь, ингибируют ключевой фермент синтеза мевалоновой кислоты — фарнезил пирофосфат-синтазу. Нарушение этого метаболического пути вызывает в итоге подавление пренилирования специфических белков, необходимых для резорбционной активности остеокластов [11]. Ионы водорода и ферменты, которые остеокласты секретируют в пространство между собой и поверхностью кости, индуцируют резорбцию костной ткани. Бисфосфонаты блокируют эту секрецию, замедляя костную резорбцию, что в свою очередь находит отражение в уменьшении уровня маркеров костного ремоделирования [12].

Согласно рекомендациям Национальной группы по изучению остеопороза Великобритании (National Osteoporosis Guideline Group, NOGG) (2013), за счет оптимального соотношения эффективность/стоимость препаратами первой линии лечения ОП являются дженерические производные перорального бисфосфоната — алендроната [13, 14].

Краткосрочная и долгосрочная эффективность терапии алендронатом при первичном и вторичном остеопорозе

Эффективность применения алендроната для снижения риска переломов при ОП доказана в ряде крупных исследований. В многоцентровом рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании FIT принимали участие 2027 женщин в периоде постменопаузы, получавшие алендронат в суточной дозе 5 мг и 10 мг или плацебо в течение трех лет. Результаты исследования показали, что терапия алендронатом приводит к существенному снижению риска переломов как у пациенток с неосложненным ОП, так и у имеющих переломы в анамнезе. У пациенток с переломами позвонков, лечившихся алендронатом, в сравнении с получавшими плацебо, относительный риск (ОР) переломов проксимального отдела бедренной кости в среднем снизился на 51%, переломов позвоночника — на 55%, предплечья — на 48% [15]. ОР развития бессимптомных переломов позвонков, клинических переломов позвонков и непозвоночных переломов на фоне терапии алендронатом уменьшились соответственно на 48%, 30% и 27% в сравнении с плацебо. Уже в течение первых 12 месяцев лечения достоверно снижались риск переломов позвонков (на 59%), к 18-му месяцу лечения — риск

клинических переломов (на 27%) и переломов бедренной кости (на 63%), к 24-му месяцу лечения — риск непозвоночных переломов (на 26%) [15].

Согласно данным исследования FIT, чтобы предотвратить один новый перелом, необходимо пролечить алендронатом 8 женщин в постменопаузе с остеопоротическим переломом в анамнезе или 29 пациенток с ОП без предшествующих переломов [15]. Для оценки влияния терапии алендронатом на риск первого перелома позвонка, пациентки с неосложненным ОП (без переломов позвонков в анамнезе) принимали препарат на протяжении еще одного года — общая длительность терапии, таким образом, составила 4 года. В итоге за это время снижение риска клинических переломов позвонков в сравнении с плацебо составило 36% (95% ДИ: 0,50–0,82), переломов позвонков, выявляемых только на рентгенограммах, — 44% (95% ДИ: 0,39–0,80) [16]. На фоне лечения алендронатом риск первого перелома позвонка существенно снижался даже у пациенток с остеопенией, однако для предотвращения одного перелома требуется пролечить 59 таких больных, против 35 пациенток с ОП [17]. Четырехлетний прием алендроната у пациенток с ОП ассоциировался также со снижением на 56% риска перелома бедренной кости [16, 18].

Продолжением исследования FIT стало исследование FLEX, целью которого была оценка степени прироста минеральной плотности кости (МПК) у больных, принимавших алендронат в течение 10 лет, в сравнении с пациентками, переведенными на плацебо спустя первые 5 лет активной терапии алендронатом [19]. Через 10 лет наблюдения у пациенток, принимавших последние 5 лет плацебо, отмечено снижение МПК в общем показателе бедра на 2,4% (95% ДИ: (–1,8)–(–1,8)%; $p < 0,001$) и поясничном отделе позвоночника на 3,7% (95% ДИ: (–3,0)–(–3,0)%; $p < 0,001$). Риск непозвоночных переломов между группами, получавшими плацебо и алендронат, статистически значимо не различался (ОР = 1,00; 95% ДИ: 0,76–1,32), однако риск клинических переломов был значительно ниже у больных, продолживших терапию алендронатом, — 2,4% против 5,3% для плацебо; ОР = 0,45; 95% ДИ: 0,24–0,85 [19].

Суммируя данные предрегистрационных клинических исследований, можно заключить, что у женщин в постменопаузе алендронат повышает МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, снижает риск переломов позвонков и периферических переломов (уровень доказательности А). У женщин в постменопаузе алендронат снижает риск переломов бедра и переломов предплечья (уровень доказательности А). У женщин в ранней постменопаузе с риском развития ОП алендронат увеличивает или поддерживает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра (уровень доказательности А) [20]. Согласно современным рекомендациям, продолжение терапии алендронатом более пяти лет следует рассматривать для пациенток с Т-критерием в шейке бедренной кости ниже –2,5 или для женщин с более высокими значениями Т-критерия в шейке бедра — менее –2,0, но имеющих в анамнезе как минимум один перелом позвонка [21].

Алендронат доказал свою эффективность в качестве препарата первой линии лечения ОП у мужчин [22]. В исследовании E. Orwoll с соавт. (2000) применение терапии алендронатом в течение двух лет у мужчин с ОП способствовало повышению МПК во всех отделах скелета: на $7,1 \pm 0,3\%$ в поясничном отделе позвоночника, на $2,5 \pm 0,4\%$ в шейке бедренной кости и на $2,0 \pm 0,2\%$ во всем скелете ($p < 0,001$ во всех случаях в сравнении с плацебо) [23]. На этом фоне в группе алендроната достоверно снизился риск переломов позвонков — на 0,8% против 7,1% в группе плацебо, $p = 0,02$ [23]. Сходные

результаты получены и в ряде других исследований [24–26]. Целесообразность использования алендроната у мужчин с первичным ОП и высоким риском переломов подтверждается по данным анализа эффективности затрат [27]. Алендронат продемонстрировал свою эффективность и у пациентов с вторичным ОП — глюкокортикоидным или развившимся в результате проведения антиандрогенной терапии [28–30].

Применение алендроната в составе комбинированной терапии при лечении остеопороза

Весьма перспективным выглядит использование алендроната в качестве компонента комбинированной терапии ОП. Комбинированная терапия — это одновременное или последовательное назначение нескольких лекарственных препаратов с одинаковым или различным механизмом действия [31]. Так, совместное назначение алендроната и менопаузальной гормональной терапии способствует приросту МПК у пациенток с постменопаузальным ОП в большей степени, чем гормональная терапия препаратами эстрогенов в качестве единственного метода лечения [32, 33]. Эффективность доказала комбинация ралоксифена и алендроната, использование которой приводит к более выраженному увеличению МПК, по сравнению с монотерапией каждым из препаратов [34, 35]. В ряде исследований продемонстрирована эффективность комбинации бисфосфонатов и активных форм витамина D у женщин в постменопаузе с остеопенией или ОП. Установлено, что комбинация бисфосфонатов с активными метаболитами витамина D значительно снижает риск падений и эффективна в профилактике как переломов позвонков, так и непозвоночных переломов [36–38]. Последовательное назначение алендроната в течение года после завершения терапии терипаратидом позволяет сохранить и значимо увеличить МПК поясничного отдела позвоночника и бедра [39–41]. Перспективным также представляется совместное назначение терипаратида и алендроната [42].

Влияние терапии алендронатом на качество жизни пациентов с остеопорозом

Наряду со снижением риска переломов костей и повышением МПК, важной задачей лечения ОП является уменьшение болевого синдрома в спине, расширение двигательной активности и улучшение качества жизни пациентов.

В предрегистрационных клинических испытаниях влияние терапии алендронатом на качество жизни пациентов с ОП не изучалось. Однако этому аспекту было посвящено несколько постмаркетинговых исследований. В работе Н. Kawate с соавт. (2010) оценивалось влияние терапии алендронатом по сравнению с терапией альфакальцитолом на качество жизни пациенток с постменопаузальным ОП. С помощью использования опросника JOQOL и визуально-аналоговой шкалы выявлено, что терапия алендронатом более эффективно уменьшает интенсивность болевого синдрома в спине и повышает показатели качества жизни, чем лечение альфакальцитолом [43]. Сходные данные получены при сравнении влияния на качество жизни терапии алендронатом и синтетическим кальцитонином утря [44]. Наш клинический опыт показал, что лечение алендронатом пациенток с постменопаузальным ОП в течение одного года способствует значимому уменьшению болей в спине и расширению физических возможностей при работе по дому через 3 месяца, ассоциируется с повышением общей оценки собственного здоровья через 6 месяцев, увеличением повседневной физической активности и подвижности через 9 месяцев [45]. Алендронат, его дженерики и другие бисфосфонаты, например золедроновая кислота, обладают сход-

ным влиянием на качество жизни, что было продемонстрировано в исследовании Р. Hadji с соавт. (2012) [46].

Приверженность пациентов терапии алендронатом

Высокая приверженность пациентов с ОП назначенной терапии является определяющим фактором для реализации антиостеопоротического препаратом своей эффективности по снижению риска переломов. Ведущими факторами, влияющими на приверженность антиостеопоротической терапии, являются тип и стоимость лекарственного препарата, способ и кратность его приема, мотивированность пациента [47], а также побочные явления, возникающие в ходе терапии [48].

Доказано, что минимальный статистически значимый эффект антирезорбтивного препарата в отношении риска переломов можно получить при комплаентности его приема пациентом выше 50%, а высокий ожидаемый эффект — выше 75% [49]. Комплаентность терапии бисфосфонатами около 45% ассоциируется с двукратным снижением их антипереломного эффекта по сравнению с данными, полученными в клинических испытаниях [50]. В то же время уровень комплаенса около 80% обеспечивает эффективность терапии, сравнимую с данными предрегистрационных исследований [50]. В 2-годичном многоцентровом исследовании Л.А. Марченковой с соавт. (2014) было показано, что неудовлетворительная комплаентность терапии алендронатом ассоциируется с замедлением прироста МПК в шейке бедра и ухудшением динамики показателей качества жизни, связанных с выполнением повседневной физической работы и социальной активностью [51].

Таким образом, регулярность и соблюдение правил приема существенно повышают эффективность терапии алендронатом [49–50]. В связи с этим для повышения приверженности пациентов лечению была разработана форма алендроната с редкой кратностью дозирования — таблетки 70 мг для приема 1 раз в неделю взамен таблеток 10 мг для ежедневного приема [52]. Однако более редкий прием перорального бисфосфоната (например, один раз в месяц) не всегда ассоциируется с повышением приверженности лечению. Так, в исследовании Р. Piscitelli с соавт. (2011) пероральный прием ибандроната с кратностью 1 раз в месяц продемонстрировал более низкие показатели приверженности терапии, чем лечение алендронатом с частотой приема таблеток 1 раз в неделю [53].

Еще одним значимым фактором, влияющим на приверженность пациента терапии, является стоимость лечения, которая нередко бывает одной из основных причин прекращения приема антиостеопоротического препарата [47, 54]. В ранее цитируемом исследовании Л.А. Марченковой с соавт. (2014) выявлено, что основными причинами преждевременного прекращения терапии оригинальным комбинированным препаратом алендроната натрия и колекальциферола были переход на более дешевый препарат (у 19,1% пациенток) или отсутствие средств на покупку препарата (8,8%). Среди причин низкой комплаентности терапии при длительном лечении 52% пациенток указали высокую стоимость препарата [51].

Дженерические производные пероральных бисфосфонатов обычно недороги [55], поэтому их рекомендуют использовать в качестве терапии первой линии лечения ОП [10]. Есть данные, что после перевода пациентов с оригинального алендроната на его дженерики увеличивается частота нежелательных явлений, отказов пациентов от лечения, вследствие чего уменьшается эффективность терапии [56, 57]. Однако в других работах не обнаружено каких-либо отличий в терапевтической эффективности и частоте побочных эффектов у оригинальных бисфосфонатов и их дженериков [58, 59].

Говоря о приверженности больных ОП назначенной терапии, нельзя не учитывать фактор переносимости лечения и частоту развития побочных реакций, которые могут быть причиной преждевременного прекращения лечения. Наиболее частые неблагоприятные явления при приеме алендроната возникают со стороны желудка и пищевода: боли в животе, диспепсические расстройства (запор или диарея, метеоризм), дисфагия, изжога. Хотя, по данным исследования FIT, количество побочных эффектов в целом, в том числе гастроинтестинальных, не различалось статистически значимо между группами алендроната и плацебо [18, 21], риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта следует всегда принимать во внимание. Наличие специальной запатентованной оболочки алендроната позволяет предотвратить преждевременное высвобождение алендроновой кислоты, снизить ее раздражающее действие на слизистую желудка и, таким образом, минимизировать вероятность развития побочных эффектов.

Заключение

Современный препарат для лечения ОП в арсенале врача первичного звена должен обладать высокой эффективностью за счет снижения риска развития новых переломов, позитивного влияния на процессы костного ремоделирования и прироста МПК. При этом для обеспечения высокой приверженности лечению важны хороший профиль безопасности, простота и удобство в применении и экономическая доступность для пациента. Бисфосфонат алендронат обладает всеми вышеперечисленными свойствами, что позволяет широко использовать его терапевтами и врачами общей практики в качестве препарата первой линии лечения постменопаузального, глюкокортикоидного и мужского ОП. ■

Литература

- Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos Int.* 2013. Vol. 24. P. 23–57.
- Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. Эпидемиология остеопороза и переломов. В кн.: Руководство по остеопорозу. Под ред. Л. И. Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 524 с.
- Chenot R., Scheidt-Nave C., Gabler S., Kochen M. M., Himmel W. German Primary Care Doctors' Awareness of Osteoporosis and Knowledge of National Guidelines // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007. Vol. 115. P. 584–589.
- Romagnoli E., Colangeli I., Minisola A. Awareness, attitudes and opinions on osteoporosis of primary care physicians working in the metropolitan area of Rome: a brief report // *Aging (Milano).* 2000. Vol. 12. P. 240–244.
- Марченкова Л. А., Древал А. В., Крюкова И. В., Добрицына М. А., Саркисова А. А. Оценка медицинской помощи больным остеопорозом по результатам анкетирования врачей Московской области // *Врач.* 2009. № 11. С. 95–102.
- Марченкова Л. А., Древал А. В., Крюкова И. В. Информированность врачей различных специальностей в области остеопороза в Московском регионе // *Остеопороз и остеопатия.* 2012. № 1. С. 11–14.
- Chavassieux P. M., Arlot M. E., Reda C., Wei L., Yates A. J., Meunier P. J. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis // *J Clin Invest.* 1997; 100 (6): 1475–1480. DOI: 10.1172/JCI119668.
- Roschger P., Rinnerthaler S., Yates J., Rodan G. A., Fratzl P., Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women // *Bone.* 2001; 29 (2): 185–191. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502482>.
- Seeman E., Delmas P. D., Hanley D. A. et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate // *J Bone Miner Res.* 2010; 25 (8): 1886–1894. DOI: 10.002/jbmr.81.
- Остеопороз. Диагностика и лечение / Под ред. Дейла В. Стоуэлла; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. <http://my-shop.ru/shop/books/2038295.html>.
- Russell R. G. G., Watts N. B., Ebetino F. H., Rogers M. J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy // *Osteoporos Int.* 2008; 19 (6): 733–759. DOI: 10.1007/s00198–007–0540–8.
- Civitelli R., Armamento-Villareal R., Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice // *Osteoporos Int.* 2009; 20 (6): 843–851. DOI: 10.1007/s00198–009–0838–9.
- Compston J., Bowring C., Cooper A. et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013 // *Maturitas.* 2013; 75 (4): 392–396. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.05.013.
- Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women/Guidance and guidelines. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta161>.
- Levis S., Quandt S. A., Thompson D. et al. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial // *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50 (3): 409–415. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11943033>.
- Cummings S. R., Black D. M., Thompson D. E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // *JAMA.* 280 (24): 2077–2082. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9875874>.
- Piscitelli P., Auremma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18 (24): 3788–3796. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555868>.
- Black D. M., Cummings S. R., Karpf D. B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet (London, England).* 1996; 348 (9041): 1535–1541. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950879>.
- Black D. M., Schwartz A. V., Ensrud K. E. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // *JAMA.* 2006; 296 (24): 2927–2938. DOI: 10.1001/jama.296.24.2927.
- Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) / Под ред. Лесняк О. М., Беневоленской Л. И. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
- Black D. M., Bauer D. C., Schwartz A. V., Cummings S. R., Rosen C. J. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis — for whom and for how long? // *N Engl J Med.* 2012; 366 (22): 2051–2053. DOI: 10.1056/NEJMp1202623.
- Sim I.-W., Ebeling P. R. Treatment of osteoporosis in men with bisphosphonates: rationale and latest evidence // *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013; 5 (5): 259–267. DOI: 10.1177/1759720X13500861.
- Orwoll E., Eitinger M., Weiss S. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men // *N Engl J Med.* 2000; 343 (9): 604–610. DOI: 10.1056/NEJM200008313430902.
- Olszynski W. P., Davison K. S., Ioannidis G. et al. Effectiveness of alendronate and etidronate in the treatment of osteoporosis in men: a prospective observational study // *Osteoporos Int.* 2006; 17 (2): 217–224. DOI: 10.1007/s00198–005–1965–6.
- Orwoll E. S., Miller P. D., Adachi J. D. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i. v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study // *J Bone Miner Res.* 2010; 25 (10): 2239–2250. DOI: 10.1002/jbmr.119.
- Sawka A. M., Papaioannou A., Adachi J. D., Gafni A., Hanley D. A., Thabane L. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005; 6: 39. DOI: 10.1186/1471–2474–6–39.
- Borgström F., Johnell O., Jönsson B., Zethraeus N., Sen S. S. Cost effectiveness

- of alendronate for the treatment of male osteoporosis in Sweden // *Bone*. 2004; 34 (6): 1064–1071. DOI: 10.1016/j.bone.2003.12.028.
28. Greenspan S. L., Nelson J. B., Trump D. L., Resnick N. M. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial // *Ann Intern Med*. 2007; 146 (6): 416–424. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17371886>.
29. Stoch S. A., Saag K. G., Greenwald M. et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial // *J Rheumatol*. 2009; 36 (8): 1705–1714. DOI: 10.3899/jrheum.081207.
30. Lespessailles E. Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: efficacy and tolerability // *Joint Bone Spine*. 2013; 80 (3): 258–264. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.08.005.
31. Lecart M.-P., Bruyere O., Reginster J.-Y. Combination/sequential therapy in osteoporosis // *Curr Osteoporos Rep*. 2004; 2 (4): 123–130. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036093>.
32. Tseng L.-N., Sheu W. H.-H., Ho E. S.-C., Lan H. H.-C., Hu C.-C., Kao C.-H. Effects of alendronate combined with hormone replacement therapy on osteoporotic postmenopausal Chinese women // *Metabolism*. 2006; 55 (6): 741–747. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.01.008.
33. Bone H. G., Greenspan S. L., McKeever C. et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group // *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (2): 720–726. DOI: 10.1210/jcem.85.2.6393.
34. Johnell O., Scheele W. H., Lu Y., Reginster J.-Y., Need A. G., Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (3): 985–992. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8325.
35. Sanad Z., Ellakwa H., Desouky B. Comparison of alendronate and raloxifene in postmenopausal women with osteoporosis // *Climacteric*. 2011; 14 (3): 369–377. DOI: 10.3109/13697137.2010.537408.
36. Felsenberg D., Bock O., Börs H. et al. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass // *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2011; 11 (1): 34–45. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364273>.
37. Orimo H., Nakamura T., Fukunaga M. et al. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) — 02 // *Curr Med Res Opin*. 2011; 27 (6): 1273–1284. DOI: 10.1185/03007995.2011.580341.
38. Ringe J. D., Farahmand P., Schacht E., Roehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) // *Rheumatol Int*. 2007; 27 (5): 425–434. DOI: 10.1007/s00296–006–0288-z.
39. Black D. M., Greenspan S. L., Ensrud K. E. et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med*. 2003; 349 (13): 1207–1215. DOI: 10.1056/NEJMoa031975.
40. Body J.-J., Gaich G. A., Scheele W. H. et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (10): 4528–4535. DOI: 10.1210/jc.2002–020334.
41. Black D. M., Bilezikian J. P., Ensrud K. E. et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1–84) for osteoporosis // *N Engl J Med*. 2005; 353 (6): 555–565. DOI: 10.1056/NEJMoa050336.
42. Keaveny T. M., Hoffmann P. F., Singh M. et al. Femoral bone strength and its relation to cortical and trabecular changes after treatment with PTH, alendronate, and their combination as assessed by finite element analysis of quantitative CT scans // *J Bone Miner Res*. 2008; 23 (12): 1974–1982. DOI: 10.1359/jbmr.080805.
43. Kawate H., Ohnaka K., Adachi M. et al. Alendronate improves QOL of postmenopausal women with osteoporosis // *Clin Interv Aging*. 2010; 5: 123–131. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2861847&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
44. Iwamoto J., Makita K., Sato Y., Takeda T., Matsumoto H. Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis // *Osteoporos Int*. 2011; 22 (10): 2735–2742. DOI: 10.1007/s00198–010–1495–8.
45. Древаль А. В., Марченкова Л. А., Крюкова И. В. и др. Эффективность, переносимость и комплаентность алендроната натрия (70 мг 1 раз в неделю) при лечении постменопаузального остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. 2006; 2 (2).
46. Hadji P., Ziller V., Gamberdinger D. et al. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate — a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass // *Osteoporos Int*. 2012; 23 (7): 2043–2051. DOI: 10.1007/s00198–011–1834–4.
47. Rossini M., Bianchi G., Di Munno O. et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice // *Osteoporos Int*. 2006; 17 (6): 914–921. DOI: 10.1007/s00198–006–00736.
48. Iolascon G., Gimigliano F., Orlando V., Capaldo A., Di Somma C., Menditto E. Osteoporosis drugs in real-world clinical practice: an analysis of persistence // *Aging Clin Exp Res*. 2013; 25 (S1): 137–141. DOI: 10.1007/s40520–013–0127–5.
49. Siris E. S., Selby P. L., Saag K. G., Borgström F., Herings R. M. C., Silverman S. L. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe // *Am J Med*. 2009; 122 (2 Suppl): S3–S13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.12.002.
50. Siris E. S., Harris S. T., Rosen C. J. et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases // *Mayo Clin Proc*. 2006; 81 (8): 1013–1022. DOI: 10.4065/81.8.1013.
51. Марченкова Л. А., Древаль А. В., Прохорова Е. А., Лосева В. А. Приверженность больных постменопаузальным остеопорозом комбинированной терапии алендронатом натрия и колекальциферолом и ее влияние на эффективность лечения // *Проблемы эндокринологии*. 2014. № 4. С. 22–29.
52. Piscitelli P., Marcucci G., Parri S. et al. Compliance to antifracture treatments in Tuscany: a regional survey based on institutional pharmaceutical dataset // *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011; 8 (3): 62–65. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3279057&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
53. Piscitelli P., Marcucci G., Parri S. et al. Compliance to antifracture treatments in Tuscany: a regional survey based on institutional pharmaceutical dataset // *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011; 8 (3): 62–65. /pmc/articles/PMC3279057/?report=abstract.
54. Pickney C. S., Arnason J. A. Correlation between patient recall of bone densitometry results and subsequent treatment adherence // *Osteoporos Int*. 2005; 16 (9): 1156–1160. DOI: 10.1007/s00198–004–1818–8.
55. Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е. Дженирики в терапии постменопаузального остеопороза // *Русский медицинский журнал*. http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Dgheneriki_v_terapii_postmenopauzalynogo_osteoporoza/. Published 2010.
56. Grima D. T., Papaioannou A., Airia P., Ioannidis G., Adachi J. D. Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study // *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11: 68. DOI: 10.1186/1471–2474–11–68.
57. Kanis J. A., Reginster J.-Y., Kaufman J.-M. et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis // *Osteoporos Int*. 2012; 23 (1): 213–221. DOI: 10.1007/s00198–011–1796–6.
58. Halkin H., Dushenat M., Silverman B. et al. Brand versus generic alendronate: gastrointestinal effects measured by resource utilization // *Ann Pharmacother*. 2007; 41 (1): 29–34. DOI: 10.1345/aph.1 H218.
59. Van den Bergh J. P. W., Bouts M. E., van der Veer E. et al. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture // *PLoS One*. 2013; 8 (10): e78153. DOI: 10.1371/journal.pone.0078153.

Вопросы эффективности и безопасности применения препаратов гормона роста в педиатрической практике

Е. Б. Башнина, доктор медицинских наук, профессор
О. С. Берсенева¹

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. В настоящее время препараты гормона роста широко применяются в практике детского эндокринолога. Доказана эффективность гормона роста в лечении низкорослости при использовании препаратов с заместительной целью. Однако прогнозирование эффективности терапии остается вопросом, требующим детального изучения.

Ключевые слова: гормон роста, эффективность, безопасность, соматотропная недостаточность, гипопиз, скорость роста, низкорослость.

Abstract. Currently, growth hormone preparations are widely used in practice of child's endocrinologist. The efficiency of growth hormone in using its preparations with the purpose of substitution for treatment of stunting was proven. However, forecasting of the therapeutic efficiency remains the issue which requires detailed study.

Keywords: growth hormone, efficiency, safety, somatotrophic insufficiency, hypophysis, growth rate, stunting.

Применение препаратов гормона роста (ГР) в терапевтических алгоритмах заболеваний, сопровождающихся нарушениями динамики ростовых показателей, сегодня обусловлено широкой доступностью несмотря на высокую стоимость. Рекombинантный человеческий ГР, полученный биосинтетическим путем, используют в педиатрической практике как средство стимуляции роста, так и как метаболический регулятор нарушенных обменных процессов начиная с 1985 г. Вместе с тем препараты соматропина (МНН препаратов гормона роста) имеют определенные показания с доказанной эффективностью. Основным показанием к назначению соматропина является гипопитуитаризм. Именно лечение недостаточности ГР при гипопитуитаризме

препаратами соматропина является патогенетически обоснованным и проводится с заместительной целью.

Применение ГР при других вариантах низкорослости возможно, но прогностически непредсказуемо. К настоящему времени имеются данные об эффективности лечения ГР детей с внутриутробной задержкой роста, семейной низкорослостью, синдромами Шерешевского—Тернера, Прадера—Вилли, Рассела—Сильвера, анемией Фанкони, гликогенозом, хронической почечной недостаточностью, скелетными дисплазиями, муковисцидозом [1].

С 2003 г. в США используют биосинтетический ГР для лечения детей с идиопатической низкорослостью. Возраст в начале терапии ГР и ответ на терапию ГР в первый год лечения являются основными факторами, определяющими конечный рост при идиопатической низкорослости. Предполагалось, что дети с хорошим ростовым ответом в первый

год лечения ГР при идиопатической низкорослости скорее всего будут иметь хороший конечный рост при использовании даже низких доз ГР [2]. Однако результаты наблюдения показали, что индивидуальный эффект терапии остается сложным для предсказания. Большая вариабельность ауксиологических данных, возраст, показатели роста и костного возраста на момент начала терапии, скорость роста в первый год лечения определяют многофакторный анализ, сложный для прогнозирования.

Достаточно сложно прогнозировать ответ на лечение ГР также и при заместительной терапии. Оценка эффективности лечения ГР при соматотропной недостаточности по ауксиологическим параметрам показала, что ростовой ответ является переменным и различен в каждом конкретном случае [3]. Характерной особенностью терапии соматотропной недостаточности является то, что

¹ Контактная информация:
o.berseneva@mail.ru

по данным наблюдений за терапией пациентов результат первого года лечения выше, чем в последующие годы. При этом отмечено, что единственным клинически значимым предиктором ответа роста на начало лечения в первый год является возраст начала терапии. Тогда как ни пик ГР при проведении стимуляционных тестов, ни пол, ни рост на момент начала терапии, индекс массы тела (ИМТ), костный возраст, доза ГР не влияют на скорость роста в первый год терапии. Более ранняя диагностика и лечение ГР позволяют достичь лучшего конечного роста в тяжелых случаях недостаточности ГР. Показано, что лучший ответ на лечение отмечался у детей с тяжелой степенью недостаточности ГР [4]. Но, по другим данным, конечный рост не имеет существенных различий у пациентов с тяжелым дефицитом ГР и пациентов с парциальным дефицитом ГР [5].

Рядом исследований было показано, что рост родителей является одним из показателей, который позволяет прогнозировать конечный рост у пациентов с дефицитом ГР, получающих заместительную терапию ГР. Было отмечено, что лечение ГР имеет лучшую эффективность у пациентов, в семьях которых не было родственников с низкорослостью [6].

Хотя лечение препаратами ГР не всегда сопровождается достижением генетически детерминированного роста, увеличение роста в первый год лечения в возрасте до начала полового развития коррелирует с общей прибавкой в росте при терапии. Это подтверждает важность начала лечения до начала пубертата [7].

В настоящее время ведется ряд исследований, с помощью которых подбирается необходимое сочетание лекарственных препаратов, комбинация с которыми ГР улучшит результаты лечения. Так, было показано, что одновременное назначение при врожденном дефиците ГР заместительной терапии ГР и агониста гонадолиберина с целью торможения инициации полового развития не имеет преимуществ перед назначением только ГР [8].

Ростовые эффекты ГР при соматотропной недостаточности у пациентов и с изолированным дефицитом ГР, и у пациентов с множественной недостаточностью гормонов гипофиза выражены с одинаковой степенью: 89%

пациентов с изолированной недостаточностью ГР и 81% пациентов при множественном дефиците гормонов гипофиза достигают прогнозируемого роста. Причем большая прибавка в росте наблюдается в возрасте до начала пубертата [9].

Многолетний опыт лечения препаратами ГР показал, что лечение детей с низкорослостью с использованием дозы соматропина, рассчитанной на массу тела ребенка, сопровождается большой вариабельностью в ростовом ответе на терапию ГР. Вопрос, почему дети с недостаточностью ГР, терапия которых направлена на простое замещение недостающего ГР, имеют такие различные клинические исходы, до настоящего времени не решен.

Ведутся исследования, направленные на поиск фармакогеномных маркеров с прогностической значимостью чувствительности клеток к ГР.

Изучено изменение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) после 1 месяца лечения ГР у детей с недостаточностью ГР и доказано, что имеется зависимость между полиморфизмом клеточного регулятора CDK4 и степенью изменения концентрации ИФР-1. Дальнейшее изучение взаимосвязи геномных маркеров и ранних изменений уровня ИФР-1 может позволить разработать стратегию быстрого индивидуального подбора дозы ГР при врожденной соматотропной недостаточности [10].

Также на конечный рост пациентов, получающих лечение ГР, оказывает влияние наличие или отсутствие полиморфизма SOCS2 (rs3782415). Полиморфизм, выявляемый в GHR, IGFBP3 и SOCS2 локусах, влияет на результаты роста пациентов с врожденной соматотропной недостаточностью, получающих ГР. Использование этих генетических маркеров может определить пациентов, генетически предрасположенных к менее результативному лечению [11].

Конечным результатом подобных исследований должно стать признание важности индивидуального дозирования ГР для каждого пациента на основе конкретных индивидуальных геномных характеристик. Это позволит значительно улучшить терапию, которая в течение долгих лет базируется на принципе «одна дозировка подходит всем».

Насколько терапевтическая эффективность соматропина сопоставима

с его безопасностью — вопрос, требующий глубокого детального анализа, решение которого возможно путем накопления опыта применения ГР при лечении различных форм низкорослости.

Безопасность во время лечения и неблагоприятные эффекты лечения ГР тщательно отслеживаются и описываются у детей с дефицитом ГР (как с изолированной, так и с множественной недостаточностью гормонов аденогипофиза) и у детей с идиопатической низкорослостью [12]. Согласно имеющейся информации, полученной в основном из постмаркетинговых исследований, поддерживаемых производителями препаратов ГР, имеется низкая частота (менее 3% пролеченных детей) побочных эффектов и увеличение благоприятного профиля безопасности ГР. Тем не менее, полный спектр потенциальных побочных эффектов ГР не точно диагностируется при помощи постмаркетинговых исследований. Это связано с достаточно длительным сроком лечения, меняющимися в динамике характеристиками больного и невозможностью отследить нежелательные явления после окончания лечения пациента [13–15].

Редко возникающим нежелательным явлением при лечении ГР является внутричерепная гипертензия. Более высокий риск ее развития отмечен в группах больных с хронической почечной недостаточностью, синдромом Шерешевского–Тернера и с органическими причинами дефицита ГР. Внутричерепная гипертензия обычно развивается в начальном периоде лечения или при увеличении дозы препаратов соматропина, прекращается с окончанием терапии ГР. Показанием для проведения фундоскопии офтальмологом являются симптомы, указывающие на внутричерепную гипертензию, такие как сильная головная боль, двоение/нечеткое зрение и рвота. Лечение часто может быть возобновлено при более низких дозах ГР без возврата симптомов.

К осложнениям терапии соматропином относят изменения в костной системе — эпифизеолиз и сколиоз. Эпифизеолиз диагностируется с частотой 73 на 100 000 лет лечения и встречается реже у больных с изолированным дефицитом ГР и идиопатической низкорослостью по сравнению с теми пациентами, у которых

дефицит ГР наблюдается вследствие внутричерепных новообразований, краниофарингеомы [16]. Средняя продолжительность от начала терапии ГР до появления эпифизеолиза колеблется от 0,4 до 2,5 лет. Рекомендовано регулярное наблюдение за появлением соответствующих симптомов, таких как боли в бедре и/или боли в колене, изменения в походке, в случае положительного результата — тщательное обследование и консультация ортопеда. Эпифизеолиз требует хирургического вмешательства на эпифизе бедренной кости.

Сколиоз прогрессирует во время лечения ГР из-за быстрого роста, а не является прямым побочным эффектом ГР. Наиболее часто сколиоз развивается при лечении синдромальных форм низкорослости (например, при синдроме Шерешевского—Тернера и синдроме Прадера—Вилли) [17]. У 0,2% детей с идиопатической низкорослостью или с изолированным дефицитом ГР, получавших ГР, отмечено прогрессирование сколиоза [18]. Регулярное обследование на предмет наличия или прогрессирования сколиоза рекомендуется всем пациентам, получающим препараты ГР.

Данные научных публикаций и собственный практический клинический опыт свидетельствуют о необходимости мониторинга показателей метаболизма глюкозы у пациентов, получающих ГР. Это связано с доказанным фактом наличия резистентности к инсулину при лечении препаратами соматотропина. Заболеваемость сахарным диабетом (СД) 1-го типа не увеличивается при терапии ГР. Вместе с тем известно, что больные с синдромом Шерешевского—Тернера, Прадера—Вилли имеют высокий риск развития неиммунных форм сахарного диабета. Снижение чувствительности к инсулину и компенсаторное увеличение секреции инсулина с обеспечением эугликемии сопровождается нарушением толерантности к глюкозе и требует коррекции метаболических нарушений, а в ряде случаев отмены препаратов ГР [19]. Мониторинг потенциального развития сахарного диабета с тестированием крови на уровень глюкозы и/или HbA_{1c} должен быть включен в алгоритм наблюдения за всеми пациентами, получающими препараты ГР.

Патофизиологические и эпидемиологические наблюдения позволяют выразить опасение, что ГР может уве-

личить риск развития злокачественной опухоли во время или после терапии. Известно, что реализация ростового эффекта ГР опосредована соматомединами, один из которых ИФР-1. ИФР-1 и ГР относятся к веществам с митогенной и антиапоптозной активностью, и их рецепторы обнаружены в опухолях. Состояния нарушенной и избыточной секреции/действия ГР ассоциированы со снижением и повышением риска злокачественности соответственно. Снижение ИФР-1 через ограничение калорийности индуцирует апоптоз и предотвращает или замедляет рост опухоли [20–22]. Некоторые немногочисленные эпидемиологические исследования соотносят увеличение ГР и уровня ИФР-1 с опухолями толстой кишки, молочной железы, щитовидной железы и раком предстательной железы у взрослых [23]. В целом данные литературы указывают на разрешающую/факультативную, а не причинную роль ГР в онкогенезе.

Заболеваемость впервые выявленными во время лечения лейкемией или злокачественными новообразованиями в целом после лечения у детей без сопутствующих факторов риска не увеличивается по сравнению с таковой в общей популяции. Несмотря на данные об отсутствии влияния ГР на появление второго новообразования у детей, в анамнезе которых была неоплазия [24, 25], пункт о повышенном риске развития второго новообразования у пациентов, получавших ГР, в настоящее время присутствует в инструкции по применению на всех препаратах ГР в США. Отсутствуют данные относительно эффектов ГР на риск развития неоплазии у больных с заболеваниями, которые сами отнесены в группу повышенного риска возникновения новообразований. Риск новообразований у пациентов, получающих лечение ГР, был рассмотрен Комитетом по лекарственным средствам и терапии Общества детских эндокринологов, и ключевой рекомендацией является необходимость продолжающегося наблюдения всех пациентов, получавших лечение ГР, и это имеет первостепенное значение [26].

Перед началом терапии ребенка препаратами гормона роста его родители должны быть информированы о неопределенности в отношении долгосрочной безопасности (о неблагоприятных эффектах после терапии в зрелом возрасте).

Долгосрочные исследования (в среднем 17 лет) по наблюдению 6928 детей с изолированной соматотропной недостаточностью идиопатической низкорослостью, или низким гестационным возрастом, которые начали лечение ГР в период между 1985 и 1996 гг., во Франции показали 30%-й рост общей смертности по сравнению с населением в целом [27]. Все виды смертности, связанной с раком, не были увеличены, но стандартизованные показатели смертности были повышены в группах больных с опухолями костной системы, больных с нарушениями в системе кровообращения и больных с кровоизлиянием в мозг. Применение дозы препаратов ГР более 50 мкг/кг/день не рекомендовано. Полученные из той же базы данные в недавнем исследовании показали значительно более высокий риск развития инсульта (особенно геморрагического инсульта) среди пациентов, получавших ГР в детстве [28]. В противоположность этому последующее наблюдение 2543 пациентов с изолированной соматотропной недостаточностью, идиопатической низкорослостью или низким гестационным возрастом из других европейских стран не выявили никакого эффекта воздействия ГР и/или дозы на смертность или частоту развития сердечно-сосудистых событий [29].

Таким образом, имеющиеся данные относительно безопасности терапии ГР для детей с различными формами низкорослости определяют необходимость формирования персонализированного алгоритма диспансерного наблюдения пациента и должны включать информирование родителей ребенка об имеющихся сегодня сведениях о нежелательных явлениях как во время лечения, так и в отдаленные периоды жизни.

Применение высоких доз препаратов гормона роста при синдромальных формах низкорослости должно иметь взвешенный подход к сопоставлению показателей эффективности и безопасности лечения. Увеличение дозы ГР определяет рост шансов, отдаленных метаболических или злокачественных рисков, не обнаруженных в ходе проведенных на сегодняшний день исследований. Изменение характеристик пациентов, этнических особенностей и рост уровня ожирения в детстве может увеличить риск развития СД 2-го типа у получающих ГР.

Определенные побочные эффекты препаратов ГР, связанные с ускоренным ростом (прогрессирование сколиоза и эпифизеолиз) и другими неизвестными механизмами (внутричерепная гипертензия), встречаются редко, однако требуют упреждающего разъяснения и тщательного контроля.

Кроме того, следует помнить об отдаленных последствиях гормонального лечения. Поскольку исследования населения, не получающего ГР, свидетельствуют о том, что высокие нормальные уровни свободного ИФР-I (часто выявляемые у детей, получавших ГР) могут увеличить риски онкологических заболеваний, потенциальные связи между воздействием ГР и будущими рисками возникновения неоплазии требуют постоянного контроля. И, наконец, соответствующий уровень допустимого риска для новейшей и потенциально самой большой группы пациентов, получавших ГР, — практически здоровых, но низкорослых детей — еще предстоит определить [30]. ■

Литературы

1. Петеркова В. А. Гипофизарная карликовость: диагностика и лечение // Педиатрия. 2009. № 87 (02). С. 104–110.
2. Ranke M. B., Lindberg A., Price D. A. et al. KIGS International Board. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature // *Horm Res.* 2007. № 68 (2). P. 53–62.
3. Kelnar C. J. Growth hormone for short children — whom should we be treating and why? // *J R Coll Physicians Edinb.* 2012. № 42 (1). P. 32–33.
4. Ranke M. B., Lindberg A. KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. № 95 (3). P. 1229–1237.
5. Cardoso D. F., Martinelli C. E. Jr, Campos V. C. et al. Comparison between the growth response to growth hormone (GH) therapy in children with partial GH insensitivity or mild GH deficiency // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014. № 58 (1). P. 23–29.
6. Hilezer M., Smyczyńska J., Lewiński A. Parentally-adjusted deficit of height as a prognostic factor of the effectiveness of growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency // *Neuro Endocrinol Lett.* 2006. № 27 (1–2). P. 149–152.
7. Reiter E. O., Price D. A., Wilton P. et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. № 91 (6). P. 2047–2054.
8. Colmenares A., González L., Gunczler P., Lanes R. Is the growth outcome of children with idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency following treatment with growth hormone and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist superior to that obtained by GH alone? // *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012. № 25 (7–8). P. 651–657.
9. Darendeliler F., Lindberg A., Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency // *Horm Res Paediatr.* 2011. № 76. Suppl 1. P. 42–46.
10. Stevens A., Clayton P., Tatò L. et al. Pharmacogenomics of insulin-like growth factor-I generation during GH treatment in children with GH deficiency or Turner syndrome // *Pharmacogenomics J.* 2014. № 14 (1). P. 54–62.
11. Braz A. F., Costalonga E. F., Trarbach E. B. Genetic predictors of long-term response to growth hormone (GH) therapy in children with GH deficiency and Turner syndrome: the influence of a SOCS2 polymorphism // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. № 99 (9). P. 1808–1813.
12. Wilson T. A., Rose S. R., Cohen P. et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee // *J Pediatr.* 2003. № 143. P. 415–421.
13. Bell J., Parker K. L., Swinford R. D. et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. № 95. P. 167–177.
14. Darendeliler F., Karagiannis G., Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database // *Horm Res.* 2007. № 68. Suppl 5. P. 41–47.
15. Grimberg A., DiVall S., Polychronakos C. et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency // *Horm Res Paediatr.* 2016. № 86. P. 361–397.
16. Mostoufi-Moab S., Isaacoff E. J., Spiegel D. et al. Childhood cancer survivors exposed to total body irradiation are at significant risk for slipped capital femoral epiphysis during recombinant growth hormone therapy // *Pediatr Blood Cancer.* 2013. № 60. P. 1766–1771.
17. Kim J. Y., Rosenfeld S. R., Keyak J. H. Increased prevalence of scoliosis in Turner syndrome // *J Pediatr Orthop.* 2001. № 21. P. 765–766.
18. Cohen P., Bright G. M., Rogol A. D. et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety // *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. № 87. P. 90–98.
19. Bareille P., Azcona C., Matthews D. R. et al. Lipid profile, glucose tolerance and insulin sensitivity after more than four years of growth hormone therapy in non-growth hormone deficient adolescents // *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999. № 51. P. 347–353.
20. Aguiar-Oliveira M., Oliveira F. T., Pereira R. M. et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene // *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. № 95. P. 714–721.
21. Orme S. M., McNally R. J. Q., Cartwright R. A., Belchetz P. E. For the United Kingdom Acromegaly Study Group: Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study // *J Clin Endocrinol Metab.* 1998. № 83. P. 2730–2734.
22. Speakman J. R., Mitchell S. E. Caloric restriction // *Mol Aspects Med.* 2011. № 32. P. 159–221.
23. Cohen P., Clemmons D. R., Rosenfeld R. G. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? // *Growth Horm IGF Res.* 2000. № 10. P. 297–305.
24. Wilton P., Mattsson A. F., Darendeliler F. Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: experience from KIGS (Pfizer International Growth Database) // *J Pediatr.* 2010. № 157. P. 265–270.
25. Mackenzie S., Craven T., Gattamaneni H. R. et al. Longterm safety of growth hormone replacement after CNS irradiation // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. № 96. P. 2756–2761.
26. Raman S., Grimberg A., Waguespack S. G. et al. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy — a report from the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. № 100. P. 2192–2203.
27. Carel J. C., Ecosse E., Landier F. et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. № 97. P. 416–425.
28. Poidvin A., Touze E., Ecosse E. et al. Growth hormone treatment for childhood short stature and risk of stroke in early adulthood // *Neurology.* 2014. № 83. P. 780–786.
29. Savendahl L., Maes M., Albertsson-Wikland K. et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012. № 97. P. 213–217.
30. Allen D. B. Growth hormone therapy for short stature: is the benefit worth the burden? // *Pediatrics.* 2006. № 118. P. 343–348.

Артериальная гипертензия при заболеваниях коры надпочечников

Н. В. Ворохобина, доктор медицинских наук, профессор

И. П. Серебрякова, кандидат медицинских наук

Р. К. Галахова¹, кандидат медицинских наук

К. А. Баландина, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Москва

Резюме. Большую роль в распространенности вторичных форм артериальной гипертензии играют различные заболевания коры надпочечников. К ним относятся первичный гиперальдостеронизм, синдром Иценко–Кушинга и гипертензивные формы врожденной дисфункции коры надпочечников. Своевременное выявление данных заболеваний позволяет подобрать оптимальную тактику лечения и нормализовать артериальное давление у данных пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, заболевания коры надпочечников, синдром Иценко–Кушинга, врожденная дисфункция коры надпочечников.

Abstract. The great role in the prevalence of secondary forms of arterial hypertension play different diseases of the adrenal cortex. They are primary hyperaldosteronism, Cushing's syndrome and hypertensive forms of congenital dysfunction of the adrenal cortex. Timely detection of these diseases allows to choose the best treatment and to normalize arterial pressure in such patients.

Keywords: arterial hypertension, diseases of the adrenal cortex, Cushing's syndrome, congenital dysfunction of the adrenal cortex.

В современном обществе наблюдается значительная распространенность артериальной гипертензии (АГ), составляя 30–45% среди взрослого населения по данным зарубежных исследований и около 40% по данным российских исследований [1]. Вторичные (симптоматические) АГ — заболевания, при которых причиной повышения артериального давления (АД) является поражение различных органов или систем, а АГ является лишь одним из симптомов заболевания. Вторичные АГ выявляются у 5–25% пациентов с АГ [1]. Своевременная диагностика симптоматических АГ позволяет подобрать патогенетические подходы к лечению и в ряде случаев полностью нормализовать артериальное давление. Большое значение в патогенезе эндокринных форм АГ имеет гиперфункция коркового слоя надпочечников на фоне различных клинико-морфологических форм заболеваний разной этиологии. В большинстве случаев развивается тяжелая АГ, часто резистентная к антигипертензивной терапии.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — одна из наиболее распространенных причин эндокринных АГ, приводящая в 5–10% случаев к неосложненной АГ и в 7–20% случаев к стойкой АГ [2]. Распространенность ПГА одинаковая среди мужчин и женщин, средний возраст дебюта заболевания составляет 40–50 лет. ПГА характеризуется автономной секрецией альдостерона надпочечниками, которая относительно независима от влияния ренин-ангиотензиновой системы. Секреция альдостерона осуществляется клубочковой зоной коры надпочечников и контролируется ренин-ангиотензиновой системой, ионами калия, адренокортикотропным гормоном (АКТГ), предсердным натрийуретическим гормоном и дофамином. В норме повышение уровня калия в крови вызывает усиление секреции альдостерона, что в свою очередь увеличивает экскрецию калия. При низком уровне калия секреция альдостерона тормозится, а экскреция калия уменьшается. Известно, что альдостерон

повышает артериальное давление путем увеличения задержки натрия в почках. Последние исследования показали влияние альдостерона на центральную нервную систему за счет увеличения симпатической сосудосуживающей активности на периферическую циркуляцию. Альдостерон оказывает прямое действие на клетки сосудистой стенки, приводя к вазоконстрикции и гипертензии. Пациенты с ПГА имеют более высокий сердечно-сосудистый риск, нежели с эссенциальной АГ.

Среди причин ПГА выделяют аденому надпочечника, одноили двустороннюю гиперплазию надпочечников, в редких случаях — семейный гиперальдостеронизм типа I, корригируемый глюкокортикостероидами (семейное заболевание, обусловленное дефицитом гена 18-гидроксилазы), типа II (семейная встречаемость аденомы или гиперплазии) и типа III (мутация К-каналов) [3]. Наиболее распространенная форма ПГА — идиопатическая билатеральная гиперплазия (ИГА), которая обнаруживается у 60–70% пациентов. На альдостерон-продуцирующую аденому (АПА) приходится 30–35% пациентов, менее 1% — на карциному надпочечников или семейные формы [2, 4]. По данным различных исследователей значительно увеличилась частота ИГА по сравнению с другими причинами гиперальдостеронизма. По данным скринингового исследования по распространенности ИГА и АПА у 1125 пациентов, распространенность заболевания ГА, вызванным как АПА, так и ИГА, значимо возросла (с 7,2% до 19,5% соответственно) при увеличении степени тяжести АГ [4, 8].

Основным симптомом первичного гиперальдостеронизма является стойкая артериальная гипертензия. Клиника ПГА обусловлена гипокалиемией (калий плазмы составляет менее 3,6–3,8 ммоль/л), характерными клиническими проявлениями которой являются выраженная мышечная слабость, парестезии, судороги, никтурия. Гипокалиемия приводит к нарушению толерантности к глюкозе в результате снижения уровня инсулина в крови. Однако отсутствие гипокалиемии не исключает наличие ПГА [5]. У части пациентов течение заболевания может быть малосимптомным. Сходные клинические про-

¹ Контактная информация: rgalakhova@gmail.com

явления наблюдаются и при семейной форме гиперальдостеронизма I типа. В большом проспективном обсервационном исследовании было обнаружено, что около 50% пациентов с альдостерон-продуцирующей аденомой и 80% с идиопатической гиперплазией имели нормальный уровень калия в плазме. Первичный гиперальдостеронизм у пожилых наиболее часто приходится дифференцировать с гипертонической болезнью, тетанией, несхарным диабетом, нефритом с потерей калия, почечной гипертензией, обусловленной ишемией почек, и вторичным гиперальдостеронизмом. Семейный гиперальдостеронизм I типа наследуется как аутосомно-доминантное гетерогенное заболевание и составляет 0,5–1% из всех случаев пациентов с АГ, 5% среди всех форм ПГА, встречается как у мужчин, так и у женщин. Обычно пациенты страдают тяжелой формой АГ с высокой инвалидизацией и смертностью в молодом возрасте в результате геморрагических инсультов. Скрининг должен проводиться у пациентов младше 20 лет с АГ или с семейной историей АГ и геморрагических инсультов в возрасте менее 40 лет [6]. При этой форме имеется гиперпродукция 18-гидроксикортизола (18ОНФ) и 18-оксикортизола (18охоF). В большинстве случаев выявляется билатеральная гиперплазия коры надпочечников. Семейный гиперальдостеронизм II типа, встречающийся у 1,2–6% пациентов с ПГА, имеет разные клинические проявления, неотличимые от ИГА и АПА, поэтому диагноз базируется на появлении ПГА у двух и более членов семьи первой степени родства [7]. Семейный гиперальдостеронизм III типа был впервые описан в 2008 г. у отца и двух дочерей с тяжелой гипокалиемической ювенильной гипертензией [8]. Глюкокортикоиднезависимый ГА сопровождался высокими уровнями 18ОНФ и 18охоF. Билатеральная надпочечниковая гиперплазия была выявлена у большинства пациентов.

Согласно клиническим рекомендациям эндокринного сообщества скрининг на ПГА проводится у следующих пациентов [9]:

- с умеренной или тяжелой АГ (АД выше 160/100 мм рт. ст.);
- с устойчивой к терапии АГ, несмотря на применение трех антигипертензивных препаратов;
- с АГ и гипокалиемией, в том числе индуцированной диуретиками;
- с АГ и инцидентальной надпочечников (функционально неактивная опухоль);
- с отягощенным семейным анамнезом развития АГ или острых цереброваскулярных нарушений до 40 лет;
- имеющих родственников (первой степени родства) с ПГА.

Скрининговые тесты на ПГА включают определение активности ренина плазмы (АРП) и уровня альдостерона. Эти исследования могут быть проведены на фоне приема большинства антигипертензивных препаратов, за исключением антагонистов минералокортикоидных рецепторов или прямых ингибиторов ренина. Пациентам с низким уровнем ренина и высоким уровнем альдостерона сыворотки (более 15 нг/дл) показаны нагрузочные пробы. Для аденомы (альдостеромы) и гиперплазии коры надпочечников характерна низкая АРП, которая обычно не превышает 1 нг/мл/ч после стимулирующего воздействия ходьбы (1–2 часа) или фуросемида, и повышенная секреция альдостерона. Величина ангиотензин-ренинового соотношения (АРС) зависит от единиц измерения, нижней границы определения АРП [10]. Подавляющее большинство исследователей используют значение АРС в пределах 20–40 (концентрация альдостерона в нг/дл к АРП в нг/мл/ч). Пациентам с высоким АРС проводят дополнительные нагрузочные тесты для дифференциальной диагностики альдостеромы и гиперплазии коры надпочечников, поскольку тактика лечения этих форм АГ различна: больные с альдостеромой успешно лечатся хирургически, а больным

с гиперплазией коры надпочечников показано медикаментозное лечение. В настоящее время наиболее широко используется проба с физиологическим раствором, реже — с флюдрокортизоном. Для визуализации поражения надпочечников и уточнения стороны локализации опухоли используют томографические методы с введением контрастного вещества. О гормональной активности выявленных в надпочечниках структурных изменений можно судить по результатам флебографии надпочечников и отдельной катетеризации вен надпочечников с определением концентрации альдостерона и кортизола в крови, оттекающей от правого и левого надпочечников. Хирургическое удаление альдостером у 50–70% больных приводит к нормализации или к значительному снижению АД [11]. До хирургического удаления альдостером и пациентам с двусторонней гиперплазией коры надпочечников назначают спиронолактон, при недостаточном гипотензивном эффекте возможно присоединение антагонистов кальция. Эплеренон является селективным антагонистом минералокортикоидных рецепторов, не обладающим антиандрогенными и прогестагенными свойствами, что снижает частоту побочных явлений. За рубежом препарат используется для лечения больных ПГА, в России пока показания для лечения ГА не зарегистрировано. Антагонистическая активность эплеренона составляет 60% от таковой спиронолактона. У больных с семейной формой гиперальдостеронизма I типа проводят терапию глюкокортикостероидами (дексаметазон), что приводит к нормализации АД и показателей РААС. Лечение направлено на коррекцию основного заболевания и устранение условий, стимулирующих повышенную секрецию альдостерона. Необходимо понимать, что успех лечения и прогноз у пациентов с гиперальдостеронизмом напрямую зависит от своевременности диагноза, понимания преимуществ и недостатков диагностических тестов, формирования правильных показаний к сравнительному селективному забору крови из надпочечниковых вен и подходов к дальнейшей терапии.

Синдром Иценко–Кушинга (СИК) — клинический синдром, который развивается при повышенной секреции глюкокортикоидов. СИК приводит к развитию АГ у 70–85% пациентов старше 18 лет и у 50–78% пациентов младше 18 лет с эндогенным гиперкортицизмом [12–15]. Выделяют АКТГ-зависимые и АКТГ-независимые эндогенные формы гиперкортицизма. АКТГ-зависимые формы эндогенного гиперкортицизма выявляются в 85% случаев.

АКТГ-зависимый эндогенный СИК или болезнь Иценко–Кушинга (БИК) — заболевание, обусловленное опухолью гипофиза или гиперплазией клеток аденогипофиза, секретирующих АКТГ; нарушением выработки кортиколиберина в гипоталамусе. При БИК значительно повышается продукция АКТГ, а также нарушается секреция всех тропных гормонов гипофиза. Повышение секреции АКТГ ведет к стимуляции стероидогенеза в коре надпочечников и развитию гиперплазии коры надпочечников [16].

Причиной СИК могут быть аденома, карцинома коры надпочечников, эктопическая опухоль с гиперпродукцией АКТГ. Клиническая картина меняется от бессимптомного течения до клинических проявлений гиперкортицизма. Опухоли коры надпочечников продуцируют не только глюкокортикоиды, но андрогены (предшественники), а также минералокортикоиды и эстрогены [17], что обуславливает клиническую картину заболевания.

СИК, вызванный эктопическим синтезом АКТГ (эктопический АКТГ-синдром), встречается в 15% случаев эндогенного гиперкортицизма. Эктопический АКТГ-синдром выявляется в 50% случаев злокачественной мелкоклеточной опухолью легкого. Этот синдром может быть проявлением нейроэндокрин-

ных опухолей, которые локализованы в поджелудочной железе (10%), бронхе (10%) или тимусе (15%). Отличительными особенностями эктопического АКТГ-синдрома являются значительное повышение уровня кортизола, отсутствие абдоминального ожирения, характерного для других форм СИК [17].

АКТГ-независимая двусторонняя микронодулярная гиперплазия надпочечников встречается у детей и лиц молодого возраста. Микронодулярная гиперплазия надпочечников отличается значительной функциональной активностью с автономной гиперсекрецией кортизола. АКТГ-независимая двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников встречается редко. Наиболее частой причиной является наличие в надпочечниках рецепторов гастроинтестинального полипептида. Секретция этого полипептида клетками желудочно-кишечного тракта повышается после приема пищи, что стимулирует секрецию глюкокортикоидов в надпочечниках, т.е. развивается связанный с приемом пищи гиперкортицизм. Содержание АКТГ в крови у таких больных низкое [17].

АКТГ-независимая микро- и макронодулярная гиперплазия надпочечников может являться составляющим комплексом Карнея и синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта [18].

Основным патогенетическим механизмом развития АГ при эндогенном гиперкортицизме является повышение уровня глюкокортикоидов в крови, вследствие чего увеличивается продукция ангиотензиногена в печени [19], уменьшается продукция простагландинов за счет ингибирования фосфолипазы А и увеличивается инсулинорезистентность [20, 21], отмечается повышение симпатической активности. Избыточный уровень глюкокортикоидов оказывает влияние на минералокортикоидные рецепторы почек за счет гиперактивации 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы — фермента, который катализирует превращение кортизола в кортизон [22], что ведет к повышению концентрации натрия и задержке воды. Имеются данные о снижении активности вазодепрессорных механизмов, особенно эндотелиального оксида азота [22].

АГ носит постоянный характер с тенденцией к постепенному возрастанию уровня АД вне зависимости от этиологии заболевания. Особенностью АГ при эндогенном СИК является отсутствие существенной зависимости уровня АД от пола и возраста пациента, а также от уровня циркулирующего кортизола [12, 13].

При длительной гиперпродукции глюкокортикоидов в миокарде развиваются функциональные и структурные изменения: выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, электролитно-стероидная кардиопатия, дилатационная кардиомиопатия, снижение сократительной способности миокарда.

Клиническая картина СИК проявляется основными клиническими симптомами, являющимися следствием гормональных и метаболических изменений. Длительная гиперпродукция кортикостероидов приводит к развитию диспластического ожирения, трофическим изменениям кожи, кардиомиопатиям, нарушениям углеводного обмена, вторичному иммунодефициту, вторичному гипогонадизму, системному остеопорозу, нефролитиазу со вторичным пиелонефритом, энцефалопатиям, различным эмоционально-психическим расстройствам.

Обследование больных АГ с подозрением на гиперсекрецию глюкокортикоидов целесообразно начинать с выявления и подтверждения наличия гиперкортицизма, определения кортизола слюны и определения уровня экскреции свободного кортизола в суточной моче. При наличии характерных клинических проявлений заболевания для выявления гиперкортицизма проводят определение суточного ритма секреции АКТГ.

Следующий этап диагностики заключается в дифференциации этиологии заболевания с помощью функциональных

проб (проведение ночного дексаметазонового теста с 1 мг, дексаметазоновых тестов с 2 и 8 мг) [23].

Для установления локализации основного патологического процесса на разных этапах диагностики применяются визуализирующие методы исследования: УЗИ надпочечников, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и надпочечников. Наиболее информативными методами топической диагностики опухолей при эндогенных формах гиперкортицизма, безусловно, являются КТ и МРТ. Данные методы позволяют обнаружить диффузное или диффузно-узловое увеличение обоих надпочечников, их деформацию, наличие узловых образований от 0,5 до 2,0 см в диаметре.

Этиологическое лечение при рассмотренных формах гиперкортицизма предусматривает применение хирургических, лучевых и медикаментозных методов, эффективность которых зависит от точности и своевременности поставленного диагноза. Основным методом лечения БИК является удаление аденомы гипофиза (трансфеноидальная аденомэктомия), также возможна одно- или двусторонняя адреналэктомия в сочетании с лучевой терапией. При выявлении опухоли — источника эктопической секреции АКТГ применяют хирургические методы лечения, при необходимости химиотерапевтические методы лечения. При невозможности установить источник эктопии с целью ликвидации симптомов гиперкортицизма проводят двустороннюю адреналэктомию с последующей длительной гормонотерапией [24]. Медикаментозная терапия применяется как дополнение к указанным основным методам лечения. В качестве симптоматической антигипертензивной терапии могут применяться лекарственные препараты всех основных классов [25, 26]. Так как в основе патогенеза АГ при гиперкортицизме лежит гипернатриемия и гиперволемия, предпочтение отдается диуретикам в сочетании со спиронолактоном [25].

Причиной АГ могут являться гипертензивные формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Недостаточность фермента стероидогенеза 11 β -гидроксилазы составляет около 5% всех случаев ВДКН. Этот фермент катализирует преобразование дезоксикортикостерона в кортикостерон (предшественник альдостерона) и 11-дезоксикортизола в кортизол. Недостаточность 11 β -гидроксилазы приводит к повышенному образованию 11-дезоксикортикостерона, который оказывает минералокортикоидное действие, способствуя задержке натрия в организме и развитию АГ. Вследствие дефицита кортизола отмечается повышение АКТГ, что приводит к стимуляции стероидогенеза, накоплению промежуточных продуктов стероидогенеза (17-ОН-прогестерона и андростендиона, увеличению секреции андрогенов), что влечет за собой пренатальную вирилизацию и псевдогермафродитизм у девочек. Для мальчиков характерно раннее начало пубертата. Гипертензия, как правило, не коррелирует с наличием и степенью выраженности вирилизации. При этой форме ВДКН отсутствует гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почки и уровень ренина в плазме крови не повышен [27, 28].

При лабораторном исследовании выявляются увеличение уровня 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона в сыворотке крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Терапия глюкокортикоидными гормонами приводит к нормализации АКТГ, дезоксикортикостерона и андрогенов, что клинически проявляется нормализацией артериального давления.

Синдром Биглиери является редкой формой ВДКН, при которой отмечается дефицит ферментов стероидогенеза 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Недостаточность 17 α -гидрокси-

лазы и 17,20-лиазы приводит к частичной или полной блокаде синтеза кортизола, при этом секреция кортикостерона и дезоксикортикостерона не нарушается. Недостаток секреции кортизола является причиной повышения секреции АКТГ с последующей гиперплазией коры надпочечников. Стимуляция стероидогенеза приводит к избыточному образованию дезоксикортикостерона, что способствует задержке натрия в организме и артериальной гипертензии. Вследствие гиперволемии отмечается снижение активности ренин-ангиотензинной системы. 17-гидроксилирование является необходимым этапом в образовании андрогенов, поэтому при этой форме имеется дефицит андрогенов [28, 29].

У мальчиков недостаток андрогенов приводит к нарушению формирования наружных половых органов с явлениями псевдогермафродитизма, у девочек диагностика этого нарушения затруднена, так как наружные половые органы развиты нормально и лишь в период полового созревания выявляется недостаточность функции яичников.

При гормональном исследовании определяется повышение содержания АКТГ, кортикостерона и дезоксикортикостерона при снижении уровней кортизола, альдостерона и андрогенов [30].

Заместительная терапия глюкокортикоидами приводит к снижению секреции АКТГ, уменьшению образования кортикостерона и дезоксикортикостерона и нормализации артериального давления [30].

Симптоматические гипертензии при заболеваниях коры надпочечников в первую очередь требуют проведения патогенетического лечения вне зависимости от стандартных методов лечения АГ. Задачей диагностики является выявление пациентов на ранних стадиях заболевания и проведение специального обследования согласно принятым рекомендациям. Поздняя диагностика, неправильная тактика лечения заболеваний надпочечников приводит к необратимым изменениям тканей и органов-мишеней. ■

Литература

1. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Рогоза А. Н., Данилов Н. М., Чихладзе Н. М., Жернакова Ю. В., Карпов Ю. А., Архипов М. В., Барбараиш О. Л., Галаявич А. С., Гринштейн Ю. И., Ерегин С. Я., Карпов Р. С., Кисляк О. А., Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Кухарчук В. В., Литвин А. Ю., Мартынов А. И., Медведева И. В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2013. 64 с.
2. Monticone S. et al. Screening of Primary Aldosteronism? // *Horm Metab Res.* 2012; 44: 163–169.
3. Chao C. T., Wu V. C., Kuo C. C. et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review // *J Annals of medicine.* 2013; 45: 375–383.
4. Mulatero P., Stowasser M., Loh K. C. et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1045–1050.
5. Gordon R. D., Stowasser M., Tunney T. J., Klemm S. A., Rutherford J. C. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994; 21: 315–318.
6. Funder J. W., Carey R. M., Fardella C., Gomez-Sanchez C. E., Mantero F., Stowasser M., Young W. F. Jr., Montori V. M. Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 3266–3281.
7. Коротин А. С., Посенкова О. М., Шевченко О. В., Генкал Е. Н., Киселев А. Р., Попова Ю. В. Первичный гиперальдостеронизм под маской резистентной эссенциальной гипертензии: редкое заболевание или редкий диагноз? // *РМЖ.* 2015. № 15. С. 908.
8. Rossi G. P., Bernini G., Caliumi C. et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients // *J Am Coll Cardiol.* 2006, Dec 5; 48 (11): 2293–300.
9. William F., Young, Jr. Minireview: Primary Aldosteronism — Changing Concepts in Diagnosis and Treatment // *Endocrinology.* 2003, June, 144 (6): 2208–2213.
10. Rossi G. P., Bernini G., Caliumi C. et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients // *J Am Coll Cardiol.* 2006, Dec 5; 48 (11): 2293–2300.
11. William F., Young, Jr. Minireview: Primary Aldosteronism — Changing Concepts in Diagnosis and Treatment // *Endocrinology.* 2003, June, 144 (6): 2208–2213.
12. Mancini T., Kola B., Mantero F., Boscaro M., Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61: 768–777.
13. Valassi E., Santos A., Yaneva M., Toth M., Strasburger C. J., Chanson P. et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics // *Eur J Endocrinol.* 2011; 165: 383–392.
14. Lodish M. B., Sinaii N., Patronas N., Batista D. L., Keil M., Samuel J. et al. Blood pressure in pediatric patients with Cushing syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 2002–2008.
15. Feelders R. A., Pulgar S. J., Kempel A., Pereira A. M. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects // *Eur J Endocrinol.* 2012; 167: 311–326.
16. Марова Е. И. Болезнь Иценко–Кушинга / В кн.: Болезнь Иценко–Кушинга. Под ред. акад. Дедова И. И. 2011. С. 51–79.
17. Nieman L. K., Biller B. M., Findling J. W., Newell-Price J., Savage M. O., Stewart P. M., Montori V. M. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (5): 1526–1540. DOI: 10.1210/jc.2008–0125.
18. Никулин М. П., Ступиди И. С. Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Регистр в России: первый опыт // *Соврем. онкол.* 2009. Т. 11, № 2. С. 50–53.
19. Shibata H., Suzuki H., Maruyama T., Saruta T. Gene expression of angiotensin II receptor in blood cells of Cushing's syndrome // *Hypertension.* 1995; 26 (6 Pt 1): 1003–1010.
20. Bogaert Y., Linas S. The role of obesity in the pathogenesis of hypertension // *Nat Clin Pract Nephrol.* 2009; 5 (2): 101–11. DOI: 10.1038/ncpneph1022.
21. Giordano R., Guaraldi F., Berardelli R., Karamouzis I., D'Angelo V., Marinazzo E. et al. Glucose metabolism in patients with subclinical Cushing's syndrome // *Endocrine.* 2012; 41: 415–423.
22. Ruschitzka F., Quaschnig T., Noll G., de Gottardi A., Rossier M. F., Enseleit F. et al. Endothelin 1 type A receptor antagonism prevents vascular dysfunction and hypertension induced by 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition: role of nitric oxide // *Circulation.* 2001; 103: 3129–3135.
23. Pecori Giraldo F., Pivonello R., Ambrogio A. G., De Martino M. C., De Martin M., Scacchi M., Colao A., Toja P. M., Lombardi G., Cavagnini F. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states // *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66: 251–257.
24. Hammer G. D., Tyrrell J. B., Lamborn K. R., Applebury C. B., Hannegan E. T., Bell S. et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long-term results // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 6348–6357.
25. Thompson A. M., Hu T., Eshelbrenner C. L., Reynolds K., He J., Bazzano L. A. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a metaanalysis // *J Am Med Assoc.* 2011; 305: 913–922.
26. Pitt B., Zannad F., Remme W. J., Cody R., Castaigne A., Perez A. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *N Engl J Med.* 1999; 341: 709–717.
27. Withel S. F., Azziz R. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia // *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 2010: 625105. Published online 2010 Jun 30.
28. Merke D. P., Poppas D. P. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013, 1 (4): 341–352.
29. Hir V. et al. Steroid 17 α -Hydroxylase Deficiency: Functional Characterization of Four Mutations (A174 E, V178 D, R440 C, L465 P) in the CYP17 A1 // *Gene J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94 (8): 3058–3064.
30. Wong S.-L., Shu S.-G., Tsai C.-R. Seventeen Alpha-hydroxylase Deficiency // *J Formos Med Assoc.* 2006; 105 (2): 177–181.

Гирсутизм у девочек и подростков

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

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье представлены современные данные о физиологии формирования и роста волос. Освещены механизмы андрогенной регуляции кожи и волосяного покрова в норме и при патологии, вызывающей гирсутизм у девочек и подростков. Приводятся особенности клинической картины, методы диагностики и подходы к лечению.

Ключевые слова: гирсутизм, дети, гиперандрогенемия, адренархе, ожирение, гиперпролактинемия.

Abstract. The article presents modern data on the physiology of the formation and growth of hair. We covered the mechanisms of androgen regulation of skin and hair in normal and pathological conditions, causing hirsutism in girls and adolescents. We give characteristics of clinical picture, diagnostic methods and treatment approaches.

Keywords: hirsutism, children, hyperandrogenism, adrenarche, obesity, hyperprolactinemia.

Под гирсутизмом понимают чрезмерный рост волос у лиц женского пола по мужскому типу, т.е. появление терминальных волос на верхней губе, подбородке, в области грудины, верхней части спины, срединной линии живота, на крестце, ягодицах, внутренней поверхности бедер. Гирсутизм является не только косметической проблемой, но и нередко симптомом серьезных заболеваний.

Физиология оволосения

На теле человека около 50 миллионов волосяных фолликулов и только малая часть (100–150 тыс.) расположены на волосистой части головы. Свободны от волос только ладони, стопы, губы. Основная часть волосяных фолликулов формируется из экто- и мезодермы в пренатальном периоде. Эти элементы тесно контактируют в течение всей жизни волосяного фолликула.

Первые волосы появляются у человека в конце 3-го месяца внутриутробной жизни, а на 7-м месяце — пушковые волосы (лануго), которые покрывают все части тела за исключением ладоней, подошв, грудных сосков. Лануго —

это мягкие, нежные, тонкие волосы, не имеющие мозгового вещества, около 2 мм в длину, умеренно пигментированы. По мере развития плода количество их уменьшается, а к четвертому месяцу жизни ребенка они полностью выпадают.

Перед рождением они меняются на детский волосяной покров. Терминальный волосяной покров образуется к началу полового созревания — это густые волосы на лобке и подмышечных впадинах, а у мужчин на лице, животе, конечностях.

Рост волос во многом связан с полом. У мужчин волос больше и растут они быстрее. Это вызвано наличием в их организме большой концентрации андрогенов. С увеличением этого гормона больше появляется волос на теле.

Выделяют три фазы роста волоса. Активная фаза — анаген, за которой следует фаза инволюции (катаген), в которой волосы перестают расти, а волосяная луковица уменьшается в размере, и, наконец, фаза телогена, в которой старый волос сменяется на новый. Продолжительность катагена и телогена составляет в среднем от 2–3 недель до 3–4 месяцев соответственно. Соотношение числа волос в фазе анагена к телогену используется для определения активности роста волос, более высокое соотношение

указывает на активный рост. Частота и расположение волосяных луковиц в коже является индивидуальной особенностью организма [1].

Каждый волос состоит из стержня и корня. Весь корень волоса заключен в волосяном мешочке — фолликуле. Клетки сосочкового слоя дермы андрогензависимых областей имеют большое количество андрогеновых рецепторов по сравнению с другими областями кожи.

Все андрогены являются C_{19} -стероидами, производными андростана, и имеют разную биологическую активность. Основными источниками продукции андрогенов в женском организме являются тека-клетки яичников, сетчатый слой коры надпочечников, периферическая конвертация из предшественников стероидных гормонов (андростендион, дегидроэпиандростерон (ДГЭА)) в печени, мышцах, коже и жировой ткани.

В циркуляции наряду с тестостероном определяются 5-андростендион, 4-андростендион, андростерон и ДГЭА, обладающие незначительной биологической активностью. Они являются предшественниками или продуктами метаболизма тестостерона.

В клетках-мишенях (коже, мышцах, жировой ткани) тестостерон подвергается воздействию тканевого фер-

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

мента 5 α -редуктазы, превращаясь в 5 α -дигидротестостерон (ДГТ), обладающий максимальной андрогеновой активностью. Свободные фракции тестостерона обладают большей биологической активностью. Проникая в клетку-мишень, они связываются с ядерным рецептором. В физиологических условиях андрогены выполняют роль анаболических факторов [2].

Половые гормоны, главным образом андрогены, переносятся специфическим белком — сексостероидсвязывающим глобулином (СССГ). В свободном состоянии циркулирует 1–3% андрогенов, которые оказывают биологическое действие на клетки. Уровень его снижается под влиянием андрогенов, глюкокортикоидов, соматотропного гормона, тиреоидных гормонов, избытка массы тела.

Инактивация половых стероидов происходит в основном в печени за счет процессов конъюгирования с глюкуроновой кислотой и сульфирования. Концентрация стероидов в крови обусловлена взаимодействием активности биосинтеза и деградации.

Половое оволосение зависит от уровня андрогенов. До периода полового созревания волосы нежные (небольшой длины, прямые, светлые), сальные железы кожи мало активны. В ответ на повышение уровня андрогенов в период полового созревания в гормонозависимых областях детские волосы трансформируются в жесткие терминальные (более темные, завитые). Высокий уровень андрогенов необходим для роста волос в подмышечной и лобковых областях. На других участках кожи, таких как лоб, например, этот же уровень андрогенов увеличивает активность сальных желез, но не вызывает дифференцировки пушковых волос. Причины этого в настоящее время не до конца ясны [3].

На периферии активность 5 α -редуктазы увеличивается под действием местных факторов роста и циркулирующих андрогенов. В организме дигидротестостерон стимулирует выработку кожного сала, дифференцировку волосяного фолликула из пушкового волоса в осевой, продлевает фазу анагена. В результате чего волосы утолщаются.

Этническое происхождение значительно влияет на рост терминальных волос на теле. Считается, что различия между уровнем оволосения у людей связаны с чувствительностью фолли-

кула волоса к ферменту 5 α -редуктазы, а также с полиморфизмом андрогеновых рецепторов. У северных народов наименьшее количество терминальных волос, в то время как в Южной Европе и у темнокожих средиземноморских женщин их много.

Патогенез гирсутизма

Гирсутизм — это результат дисбаланса между уровнем гормонов и чувствительностью волосяных фолликулов к андрогенам. Он является важным симптомом андрогензависимой дерматопатии. Выраженность этого признака зависит от многих факторов: этнической принадлежности женщины, длительности и глубины патологического процесса, спектра и уровня секретированных андрогенов, дающих различный вирилизующий эффект.

В популяции большинство девушек, у которых уровень андрогенов в крови в 2 раза выше средней нормы, имеют умеренную степень гирсутизма. Тем не менее тяжесть гирсутизма не всегда коррелирует с уровнем андрогенов, так как чувствительность к андрогенам значительно варьирует у разных людей. У некоторых женщин с синдромом гиперандрогении нет гирсутизма, а есть другие кожные проявления, такие как себорея, акне вульгарис, алопеция. А вот появление терминальных волос в нижней части живота, нижней части спины, около сосков, на руках и ногах является нормальным явлением.

Уровень тестостерона в средней фазе менструального цикла сильно изменяется в течение суток — максимальный уровень в утренние часы и ниже перед началом менструальных выделений. Биологически активная часть тестостерона — свободная фракция — может повышаться, при этом уровень общего тестостерона будет в пределах нормы. Это отражает относительно низкий уровень сексостероидсвязывающего глобулина, который определяет долю свободного и связанного с альбуминами плазмы тестостерона [4].

Итак, патогенетические механизмы развития гирсутизма чрезвычайно разнообразны и недостаточно изучены.

Причины гирсутизма

Наиболее часто встречаются андрогенозависимые формы гирсутизма (75–85%). В женском организме гирсутизм, угревая сыпь, себорея, выпадение волос, огрубение голоса, гипертрофия клитора могут стать первыми и порой единственными ранними диагностическими признаками синдрома гиперандрогении.

Синдром поликистозных яичников
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), склерокистоз яичников, синдром Штейна–Левенталя. Заболевание, в основе которого лежит процесс кистозной дегенерации яичников. Характеризуется олиго- или аменореей, избыточной массой тела, гирсутизмом, акне вульгарис, алопецией, увеличенными, поликистозно измененными яичниками и ановуляторными циклами. Выявляют СПКЯ, в том числе неполные формы, у 70–80% женщин. Патогенез синдрома окончательно не выяснен. Встречается у 1,4–2,5% обследованных по поводу аменореи девушек. Современные данные свидетельствуют о том, что в формировании синдрома поликистозных яичников участвуют разные факторы. Это нарушение секреции половых стероидов в яичниках; расстройства в системе гипоталамус–гипофиз–яичники, синтеза андрогенов в надпочечниках, яичниках; рецепторные повреждения в клетках эффекторов для этих гормонов, участвующих в реализации биологических эффектов. Определенный вклад в развитие синдрома поликистозных яичников вносит инсулинорезистентность, которая связана с нарушением действия инсулина как на рецепторном, так и пострецепторном уровнях, а также гиперпролактинемия [5].

Синдром поликистозных яичников

Заболевание выявляют в период пубертата в связи с нарушением менструального цикла (первичной или вторичной аменореей). Одновременно развивается гирсутизм различной степени выраженности. Оволосение может быть над верхней губой, вокруг сосков молочных желез, вдоль белой линии живота, на бедрах. У большинства больных имеется различной степени выраженности ожирение. Наружные гениталии сформированы по женскому типу. Лишь у некоторых больных повышенные андрогены вызывают увеличение клитора.

Подтверждает диагноз увеличение почти в 2 раза лютеинизирующего гормона (ЛГ), при нормальном или даже сниженном уровне фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Соотношение ЛГ/ФСГ всегда увеличено. У половины больных увеличено содержание тестостерона и дегидроэпиандростерона-

сульфата (ДГЭА-С), у трети — пролактина. Проведение пробы с гонадолиберин (ЛГ-РГ) вызывает гиперергическую реакцию с резким повышением ЛГ и отсутствием реакции со стороны ФСГ. Динамическое исследование гормонов ЛГ, ФСГ, эстрогена, прогестерона выявляет монотонные показатели, что подтверждает отсутствие повышения ректальной температуры. Это свидетельствует об ановуляторных циклах [6].

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) яичники увеличены в размере, капсула плотная, строма хорошо определяется, обнаруживаются многочисленные кисты.

Дефицит ароматазы

Ароматаза — фермент, необходимый для превращения тестостерона в эстрадиол (Э2) и андростендиона в эстрон (Э1).

Дефицит ароматазы у девочек приводит к отсутствию эстрогенозависимых признаков полового созревания и появлению симптомов андрогенизации. У новорожденных девочек (ХХ) отмечаются симптомы вирилизации наружных гениталий (гипертрофия клитора, сращение лабиального шва).

В пубертатном периоде у девушек с дефицитом ароматазы отсутствуют увеличение молочных желез и менструальная функция. Симптомы вирилизации усиливаются. В яичниках наблюдаются поликистозные изменения.

При лабораторных исследованиях выявляются высокие уровни тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона и его сульфата. Уровень эстрогенов значительно снижен. Гонадотропные гормоны повышены. При генетических исследованиях обнаруживается мутация гена ароматазы CYP19. Терапия эстрогенами оказывает положительное влияние на развитие молочных желез и появление менархе [7].

Гиперпролактинемия

Появление или усиление гирсутизма, особенно у больных с олигоаменореей или аменореей, может быть обусловлено гиперпролактинемией (ГП). Повышение секреции пролактина напрямую стимулирует стероидогенез в надпочечниках, поэтому у больных с аденомой гипофиза существенно увеличивается содержание ДГЭА и ДГЭА-С при умеренной тестостеронемии [8].

Секреция пролактина регулируется гипоталамусом, который вырабатывает пролактолиберин и пролак-

тостатин (дофамин). Патогенез гипогонадизма при гиперпролактинемии обусловлен прежде всего подавлением импульсной секреции ЛГ-РГ избытком пролактина и отрицательным влиянием на процессы стероидогенеза в гонадах. Нарушение гипоталамической регуляции секреции пролактина — снижение дофаминергического влияния или усиление продукции пролактолиберина — приводит к гиперплазии лактофоров гипофиза с возможным развитием микро- и макроаденом.

Самый ранний симптом ГП — нарушение менструальной функции, что является поводом для обращения пациента к врачу. Обследование позволяет в некоторых случаях выявить аденому гипофиза еще на стадии микроаденом. Пролактиномы, по данным детской клиники ЭНЦ РАМН, составляют 22% от диагностированных аденом гипофиза. Чаще они выявлялись у девочек в период пубертата и проявлялись в виде синдрома первичной аменореи. Гиперпролактинемия встречается при опухолевых заболеваниях гипоталамуса и гипофиза, повреждении ножки гипофиза, синдроме «пустого турецкого седла», а также травмах и воспалительных процессах основания черепа [9].

По данным А. Tuzcu и соавт. повышенный уровень пролактина связан с более тяжелыми проявлениями гирсутизма и гиперандрогенной дисфункцией яичников, с более выраженной инсулинорезистентностью. До сих пор не выяснено, является ли ГП причиной или следствием гиперандрогении у части пациенток [10].

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)

Это большая группа заболеваний, имеющих тот или иной генетический ферментативный дефект различных ступеней биосинтеза стероидных гормонов, приводящий к недостаточной секреции кортизола. Дефицит кортизола стимулирует выработку в аденогипофизе аденокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ), что является причиной гиперплазии коры надпочечников. От уровня ферментативного нарушения зависит клиническая картина. При этих заболеваниях накапливаются предшественники андрогенов.

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

Если диагноз ВДКН не поставили своевременно, не начато соответствующее лечение, то вследствие анаболического действия андрогенов в первые годы девочки быстро растут, у них активно развивается скелетная мускулатура, появляется грубоватый голос, гирсутизм (оволосение по мужскому типу на лице, груди, животе, конечностях), т. е. признаки маскулинизации. У больных увеличивается размер клитора, отмечается его напряжение [11].

У девушек в пре- и пубертатном периодах отсутствуют вторичные половые признаки и менструации. Повышенная секреция андрогенов надпочечниками по принципу обратной связи блокирует выделение гонадотропинов в аденогипофизе. У пациенток по этой причине яичники уменьшены в размерах с множественными кистами, матка недоразвита. Значительно ускоряется дифференцировка скелета («костный» возраст опережает паспортный). К 10–12 годам происходит закрытие эпифизарных зон роста костей, что определяет конечную низкорослость больных. Пропорции тела у них нарушены: широкий плечевой пояс, узкий таз, хорошо развитая мускулатура. У девушек не развиваются молочные железы.

С расширением диагностических возможностей выявляют все больше вариантов неклассических пубертатных вариантов ВДКН. Первым клиническим симптомом может быть ускоренное изолированное пубархе. В ювенильном периоде при умеренной гиперандрогенемии развивается гирсутизм с сопутствующими симптомами. Формируется гиперандрогенная дисфункция яичников.

Неклассический вариант 21-гидроксилазной недостаточности с проявлениями гирсутизма и гипертрихоза очень распространен в некоторых этнических группах Югославии, Испании, у евреев ашкенази.

Преждевременное адrenaрхе

Преждевременное адrenaрхе (ПА) — это появление изолированного оволосения на лобке и/или подмышками у девочек до 8 лет (чаще в возрасте 6–8 лет). ПА может быть вариантом нормы, учитывая, что созревание сетчатой зоны коры надпочечников начинается с 6 лет. В то время как секреция гонадолиберина, ответственных за начало пубертата, запускается позже. Причиной пубертатного оволосения является увеличение выработки над-

почечниками ДГЭА и ДГЭА-С, а также 4-андростендиона — предшественников тестостерона, которые стимулируют лобковое и подмышечное оволосение. У девочек ПА может быть связано с избыточной периферической конверсией тестостерона в дигидротестостерон (повышенная активность 5 α -редуктазы). При отсутствии других признаков андрогенизации организма — ускорения роста, созревания скелета, допубертатных размеров матки и яичников, нормальных показателей тестостерона и умеренно увеличенных ДГЭА-С, прогноз благоприятный и половое развитие не отклоняется от нормы [12].

Однако у некоторых детей ПА может быть спровоцировано избыточной продукцией АКТГ (гидроцефалия, менингиты и др.). Появляется все больше доказательств связи ПА с неклассическими формами ВДКН и, в частности, дефицита активности фермента 21-гидроксилазы и реже 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Механизм ПА связывают с ранним созреванием сетчатой зоны коры надпочечников, доказательством этому может служить повышенный уровень ДГЭА-С. Показано, что секреция адреналовых андрогенов стимулируется АКТГ и подавляется дексаметазоном.

При наличии вирилизирующего заболевания появляются клинические признаки андрогенизации: гипертрофия клитора, высокая задняя спайка промежности, гирсутизм, развитие мышечной системы; активация сальных и потовых желез. У таких детей наблюдается ускорение роста и костного возраста. Следует отметить, что адренархе опережает повышение гонадотропинов примерно на 2 года и не связано ни с повышением чувствительности гонадотрофов к ЛГ-РГ, ни с увеличением амплитуды и частоты ночных выбросов ЛГ.

Девочки с преждевременным адренархе должны находиться в группе риска по развитию синдрома поликистозных яичников. Этой группе больных требуется корректирующая терапия глюкокортикоидами [13].

В основе гиперандрогении у больных с нарушением функции щитовидной железы (гипотиреоз) лежит существенное уменьшение продукции глобулинов, связывающих половые стероиды. Вследствие снижения уровня СССГ возрастает скорость превращения андростендиона в тестостерон [14].

Ожирение

Примерно половина страдающих гирсутизмом имеют избыточную массу. С прогрессированием ожирения, с увеличением возраста детей появляются осложнения или спутники заболевания.

В настоящее время абдоминальный жир рассматривается как активный гормонопродуцирующий орган, секретирующий большое количество факторов (адипокины) с разнообразными эффектами. Они участвуют в регуляции энергетического баланса, сердечно-сосудистой системы, эндокринной и др.

Ожирение сопровождается развитием серьезных осложнений, включая инсулинорезистентность, гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, гиперандрогенизм. Избыточное количество жировой ткани может влиять на сроки наступления полового развития ребенка, гормональный баланс.

Гиперинсулинемия, связанная с ожирением, вносит вклад в развитие гиперандрогенемии [5]. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста I обладают способностью повышать андрогеновый ответ тека-клеток яичников на стимуляцию ЛГ. Есть мнение, что инсулин усиливает чувствительность надпочечников к действию АКТГ. Возникающая при ожирении гиперинсулинемия угнетает печеночную выработку СССГ, что приводит к увеличению свободного тестостерона плазмы.

У девочек с ожирением и ПА, подростков с СПКЯ отмечают более высокие значения инсулинорезистентности, большее снижение уровней СССГ и повышение концентраций андрогенов по сравнению со сверстницами с экзогенно-конституциональным ожирением. Девочки с ПА являются группой риска по развитию синдрома поликистозных яичников.

М. Mustaqeem и соавт. изучили этнические различия клинических и биохимических показателей женщин из Южной Азии и европейских женщин с СПКЯ (47 азиаток и 40 европейек) и контрольной группы (11 азиаток и 22 европейки). Они сообщили о значительно более высокой распространенности гирсутизма, акне, черного акантоза и вторичного бесплодия у азиаток с СПКЯ. Центральным звеном патогенеза СПКЯ считается инсулинорезистентность, однако конкрет-

ные причины пока не ясны и активно изучаются [15].

Андрогенсекретирующие опухоли

Андрогенсекретирующие опухоли надпочечников (андростеромы) относятся, как правило, к аденокарциномам. У детей встречаются редко. В раннем подростковом возрасте частота аденокарцином увеличивается у детей с синдромом Видемана-Беквита (висцеромегалия, макроглоссия, гемигипертрофия) и синдромом Ли-Фраумени (множественные злокачественные новообразования).

У больных с аденокарциномами выявлена аномальная экспрессия онкомаркеров и снижение экспрессии факторов, подавляющих рост опухоли, гены которых локализованы на длинном плече 11-й хромосомы. Аномалии этой хромосомы выявляются у большинства больных с аденокарциномой.

У девочек обнаруживаются признаки вирилизации: активизируются апокриновые железы (потовые, сальные, волосные фолликулы), увеличивается масса тела за счет мышечной ткани, гипертрофируется клитор, ускоряется рост [2].

Стероидсекретирующие опухоли гонад

Стероидсекретирующие опухоли гонад в детском возрасте встречаются нечасто. У девочек старшего возраста обнаруживаются арренобластомы (злокачественные опухоли), располагающиеся в корковом слое или в области ворот яичника. Недифференцированные опухоли обладают более выраженным вирилизирующим действием, в то время как дифференцированные оказывают как слабо выраженное маскулинизирующее, так и феминизирующее влияние [16].

Избыточный рост терминальных волос с распределением их по мужскому типу часто обнаруживается у девушек с гипоталамическим синдромом периода полового созревания, проявляющимся нарушением менструального цикла (олигоменореей, аменореей, маточные кровотечения).

У части больных с истинным преждевременным половым развитием (ППР) не удается выявить причину заболевания. В таких случаях при исключении органических заболеваний ЦНС ставится диагноз идиопатической формы ППР. Однако совершенствование методов исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томография) головного мозга позволяют чаще выявлять причину церебраль-

ной формы гиперандрогенемии (гамартома, глиома, ХГЧ-секретирующие опухоли и др.) у девочек.

Синдром Корнелии де Ланге

Редкий генетический синдром с общей распространенностью 1,6–2,2:100 000 человек. Является доминантно наследуемым, большинство случаев связано с мутациями *de novo*. Синдром генетически гетерогенный, половина случаев связана с мутацией в гене регуляторе NIPBL и HDAC8, около 5% случаев — мутациями в гене SMC1A (SMC3, RAD21), кодирующем белок в кохезиновом комплексе. Клиническая картина весьма вариативна, типична лицевая дисморфия, микроцефалия, тугоухость, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, задержка внутриутробного развития и замедление постнатального роста ребенка, пороки развития конечностей и половых органов, гирсутизм, врожденные пороки сердца и желудочно-кишечного тракта. Отличительные черты лица: низкий рост волос, густые сросшиеся брови, густые и длинные ресницы. Гирсутизм отмечается у 78% пациентов. Больше чем у половины новорожденных наблюдается повышенная волосистость спины, а иногда и всего тела.

Часто синдром сопровождается эпилепсией, проблемами в поведении в виде синдрома дефицита внимания, агрессии, в том числе аутоагрессии. Специфического лечения и профилактики в настоящее время не разработано.

Синдром Рубинштейна Тэйби

Редкое генетическое заболевание. Средняя частота 1 на 10 000–300 000 новорожденных. Заболевание характеризуется разной степенью нарушения интеллекта, специфическими чертами лица и строением кисти (аномально широкие и часто изогнутые большие пальцы рук), дисфагия. В половине случаев встречается гирсутизм. Заболевание связано с мутацией гена *de novo*, может передаваться по наследству по аутосомно-доминантному типу. Самый распространенный вариант дефект гена, расположенного на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3). В основе синдрома лежит дефект гена CREBBP и EP300, у пациентов с мутацией EP300 менее грубые скелетные аномалии. Напротив, у пациентов с делецией 16-й хромосомы, содержащей гены EP300 и CREBBP, грубые множественные пороки развития.

Диагноз часто ставится фенотипически. Особенности строения лица:

антимонголоидный разрез глаз, длинные ресницы, арочные брови, высокое небо, низко висящая носовая перегородка (колумелла). Есть много осложнений, ассоциированных с данным синдромом, например, пороки сердца и почек, ожирение, отиты, высокий риск неопластических процессов.

Синдром Донахью

Чрезвычайно редкое генетическое заболевание, характеризующееся нарушением толерантности к инсулину, задержкой роста, эндокринопатиями. Может быть вызван нарушением в гене, расположенном на коротком плече 19-й хромосомы (19p13.2), ответственном за регуляцию рецепторов к инсулину. У детей с синдромом Донахью отмечается задержка постнатального роста, нарушение костного созревания. Низкая мышечная масса. Дети имеют своеобразное строение лица: низко посаженные плохо развитые ушные раковины, толстые губы и большой рот, плоскую спинку носа, широко расставленные глаза, микроцефалию.

В большинстве случаев имеются особенности строения кожи: ее утолщение, потемнение (черный акантоз), гирсутизм, *acanthosis nigricans*. Гиперандрогения яичникового происхождения.

У девочек отмечается увеличение молочных желез и клиторомегалия. Из-за постоянного гиперинсулинизма выраженная гипогликемия натошак. Прогноз неблагоприятный.

Синдром HAIR-AN

Субфенотип синдрома поликистозных яичников, проявляется гиперандрогенией, инсулинорезистентностью, ожирением и черным акантозом, известен уже более 30 лет. СПКЯ одна из самых распространенных причин нарушения менструального цикла у девушек. Статистика посещения амбулаторных клиник подростками за 2 года показала, что из 1002 девушек (возраст 10–21 год) у 5% (50) был диагностирован HAIR-AN-синдром. Средний возраст пациенток составил 15,5 лет, средний вес на момент постановки диагноза 94,5 кг (ИМТ 33,3 кг/м²). В основе лечения снижение веса, применение метформина. У 80% пациенток был ответ на лечение, у 95% установился регулярный менструальный цикл, уменьшились гирсутизм, акне [15].

Около 5% девушек с гиперандрогенией и инсулинорезистентностью имеют

черный акантоз. Пациентки с HAIR-AN-синдромом могут иметь и другие признаки вирилизации при нормальной функции надпочечников, аменорею. Пациентки, как правило, имеют нормальный уровень ЛГ и ФСГ, хотя соотношение их может быть нарушено.

Симптомы гирсутизма могут провоцировать длительное применение гормональных препаратов: анаболические стероиды, андрогены, глюкокортикоиды, эстрогенсодержащие (оральные контрацептивы) и др. Провоцируют активный рост волос антидепрессанты, некоторые цитостатики.

Конституциональный гирсутизм

Избыточный рост волос заложен на генетическом уровне. Наследственная предрасположенность ведет к развитию так называемой конституциональной формы гирсутизма. В этом случае гирсутизм чаще расценивается не как патология, а как один из вариантов нормы. Встречается у женщин Средиземноморья и Ближнего Востока. Причиной наследственного гирсутизма считается повышенная чувствительность волосяных фолликулов к дигидротестостерону. Даже небольшое количество андрогенов, которое является нормой для женщин, ведет к более быстрому и обильному росту волос. Избыточное оволосение начинает проявляться в детстве и достигает пика к подростковому возрасту. Других симптомов андрогенизации нет. При чрезмерном росте волос рекомендуется консультация с дерматологом или косметологом и обычная эпиляция.

Идиопатический гирсутизм

Диагноз «идиопатический гирсутизм» ставят в тех случаях, когда не удается найти какую-либо причину избыточного роста волос. По клиническим симптомам и механизму развития очень близок к наследственной форме избыточного оволосения. У пациенток с идиопатическим гирсутизмом отсутствуют другие жалобы, связанные с андрогенией. В отличие от наследственного гирсутизма заболевание может проявиться не у подростков, а в более позднем возрасте. В этих случаях механизмы, которые влияют на чувствительность волосяных фолликулов к андрогенам, не выяснены.

Дифференциальная диагностика

Гирсутизм следует отличать от гипертрихоза — общего избыточного роста волос, являющегося следствием конституциональной особенности

человека. При гипертрихозе избыточный волосяной покров наблюдается на участках тела, не характерных для женского пола (на конечностях, грудной клетке). Как правило, эти участки кожи покрыты пушковыми обесцвеченными или темноокрашенными волосами. При гипертрихозе не происходит увеличения роста волос только в андрогензависимых зонах и напрямую не связано с гиперандрогемией, хотя это может усугублять проявление гирсутизма. Гипертрихоз может быть следствием использования медикаментов, таких как стероиды, иммунодепрессанты и др.

Обследование

Гетерогенность гирсутизма требует тщательного поиска ее причины. Следует обращать внимание на возраст пациента, связь с приемом препаратов, отягощенность ближайших родственников по гирсутизму, этническую принадлежность. Степень выраженности гирсутизма проводится по шкале Ферримана–Голлвея, которая позволяет оценить распространенность грубых волос в девяти андрогензависимых зонах — верхней губе, подбородке, плечах, груди, верхней и нижней частях живота, спине, пояснице, бедрах. Оценка производится по пятибалльной шкале, а общий показатель выраженности гирсутизма может варьировать в пределах 0–36 баллов. Если показатель составляет 8 баллов и выше, то можно говорить о наличии гирсутизма.

При обследовании нужно измерять рост, вес, распределение подкожно-жирового слоя, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии и бедер, артериальное давление. Определить стадию полового развития. Отметить кожные изменения.

Лабораторные исследования проводятся для подтверждения диагноза при соответствующей клинике гиперандрогемии и для идентификации источника избыточных андрогенов: надпочечники, яичники, ЦНС.

1. Биохимический анализ крови: общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, ферменты (АЛТ, АСТ).
2. Гликемия натощак, глюкозотолерантный тест.
3. Гормональный профиль: инсулин, С-пептид, ЛГ, ФСГ, кортизол, тестостерон, ДГЭА, ДГЭА-С, пролактин, 17-гидроксипрогестерон, по показаниям ТТГ, Т4, СССГ.
4. Костный возраст.

5. Для оценки жировой массы используется биоимпедансометрия.
6. УЗИ печени, поджелудочной железы, почек, надпочечников, яичников.
7. Молекулярно-генетические исследования.
8. Для уточнения причины, вызвавшей гирсутизм, рекомендуется ультразвуковое исследование или компьютерная томография органов малого таза и надпочечников, магнитно-резонансная томография головного мозга.
9. Для исключения опухолей в яичниках проводят диагностическую лапароскопию.

Лечение

Лечение гирсутизма, если оно вызвано гиперандрогемией, является трудной задачей. Основная цель лечения это нормализация секреции стероидных гормонов, вызывающих избыточный рост волос и другие симптомы андрогенизации. Данная патология может быть обусловлена нарушением в системе гонадостата на различных уровнях, требующим индивидуального подхода к выбору метода лечения. Применение только косметических мероприятий, особенно при тяжелых формах заболевания, приводит к кратковременному клиническому эффекту и исключительно редко к излечению. Диагностикой и лечением пациенток с гирсутизмом обычно занимается врач-эндокринолог, гинеколог, дерматолог.

Основной проблемой у девушек-подростков с гирсутизмом являются психологические комплексы из-за косметической проблемы. Изменения психики характеризуются симптомами депрессии. Подростки подавлены и практически всегда видят причину своих неудач в дефектах внешности. Они нуждаются в психологической поддержке. Проведение психокоррекционных мероприятий под контролем врача и психолога позволит девушкам с гирсутизмом взять на себя ответственность за контроль и стать соучастниками в лечении своей болезни.

Правильно проведенная психокоррекция способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, повышению социальной активации больных, их адаптации в семье и обществе, а также повышает эффективность лечебных мероприятий. ■

Литература

1. Скрипкин Ю. К., Кубанова А. А., Акимов В. Г. Кожные и венерические болезни: учебник. 2011. 544 с.

2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002. 232 с.
3. Рагимова З. Э., Каиль-Горячкина М. В. Междисциплинарные аспекты андрогензависимой дерматопатии (обзор литературы) // Consilium Medicum. Дерматология. 2016, 3: 56–62.
4. Руководство по детской эндокринологии / Под ред. Чарльза Г. Д. Брука, Роза Линд С. Браун: пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
5. Гуркин Ю. А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА, 2009. С. 148–180.
6. Богатырева Е. М., Новик Г. А., Кутушева Г. Ф. Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков // Лечащий Врач. 2016, № 2, с. 70.
7. Wilson J. D., Aiman J., MacDonald P. C. The Pathogenesis of Gynecomastia // Advanc. in intern. Med. 1980, 25: 1–32.
8. Москвитина А. В., Пузикова О. З., Линде В. А., Рыбинская Н. П. Гиперпролактинемия у девочек подростков с синдромом гиперандрогении // Детская больница. 2013, № 2, с. 35–39.
9. Коколина В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 287 с.
9. Журтова И. Б. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков. Оптимизация методов диагностики и лечения. Автореф. дисс. д.м.н, М., 2012.
10. Tuzcu A., Bahceci M. et al. Is hyperprolactinemia associated with insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovary syndrome // J Endocrinol Invest. 2003; 26: 655–659.
11. Дедов И. И., Петеркова В. А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум Паблишинг, 2006. 600 с.
12. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.
13. Дедов И. И., Петеркова В. А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014. 442 с.
14. Onal E. D., Saglam F., Sacikara M., Ersoy R., Cakir B. Thyroid autoimmunity in patients with hyperprolactinemia: an observational study // Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014, Feb
15. Mustaqeem M., Sadullah S., Waqar W., Farooq M. Z., Khan A., Fraz T. R. Obesity with irregular menstrual cycle in young girls // Mymensingh Med J. 2015, Jan; 24 (1): 161–167.
16. Петеркова В. А., Семичева Т. В., Горелишев С. К., Лозовая Ю. В. Преждевременное половое развитие. Клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. М., 2013. 40 с.

Таблица

Группы сахароснижающих препаратов*

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

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

Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретогоги)	Средства, влияющие на инсулинорезистентность	Средства с инкретиновой активностью	Средства, блокирующие всасывание глюкозы
• Производные сульфанилмочевины; • Глиниды (меглитиниды) • Манинил • Глибенкламид • Гликлазид • Диабетон МВ • Амарил • Глемаз • Глюренорм • Новонорм • Старликс	• Бигуаниды; • Тиазолидиндионы (глитазоны) • Сиофор • Глюкофаж (лонг) • Глиформин • Метфогамма • НовоФормин • Ланжерин • Актос • Пиоглит • Авандия • Роглит	• Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; • Ингибиторы дипептидилпептидазы-1 (глиптины) • Баета • Виктоза • Янувия • Галвус • Онглиза • Тражента	• Ингибиторы α-глюкозидазы • Глюкобай • Акарбоза

Рис. Представители пероральных сахароснижающих средств

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

Таблица

Экологическая патология: основные источники физических и химических стимулов*

Класс экопатологии	Подкласс экопатологии	Пример места воздействия/источника воздействия	Пример конкретного повреждающего фактора/механизма повреждения	Виды и объекты воздействий
1. ЭП, ассоциированная с бытовыми воздействиями	а) в жилых помещениях	I. Дeterгенты, лаки, краски, дезодоранты, парфюмерия, пластмассы и т. д. II. Изоляционные материалы из пенистых синтетических смол; клеи; древесно-волоконные (ДВП) и древесно-стружечные (ДСП) плиты и т. п.	I. Фталаты (эфир фталевой кислоты), входящие в состав упаковочной тары, пластмасс, косметики и проч. II. Формальдегид	I. Рак молочной железы, ожирение, инсулинорезистентность II. Аллергические реакции (кожные высыпания и другие аллергические реакции; потенциальный триггер бронхиальной астмы у взрослых; независимый фактор формирования бронхиальной астмы у детей), рак носоглотки, рак легкого, лейкозы
	б) в нежилых помещениях хозяйственно-бытового назначения	Масла, лаки, краски и т. д.	Бензол, ПВХ (поливинилхлорид)	Повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ангиосаркомы
	с) на ограниченных открытых площадках хозяйственно-бытового назначения	Пестициды, удобрения и т. д.	I. Мирекс (хлорорганический пестицид) II. Диазинон, карбофос (фосфорорганические пестициды)	I. Гепатомегалия (в части случаев сочетанная со спленомегалией) с наличием (либо без) изолированного повышения значений щелочной фосфатазы. По данным патогистологического исследования ткани печени — слабая пролиферация купферовских клеток, внутриклеточно в гепатоцитах отложения липофусцина, пролиферация гладкого эндоплазматического ретикулума; кожные аллергические реакции в виде эритематозных макулопапулярных высыпаний II. При хроническом воздействии в различных концентрациях, в т. ч. не превышающих допустимых значений, у женщин повышается риск рака молочной железы (в 1,2 раза), риск рака щитовидной железы (в 2,04 раза), рака яичников (в 1,87 раза)
2. ЭП, ассоциированная с воздействиями в процессе профессиональной деятельности	а) вследствие непосредственного исполнения рабочих обязанностей	Профессиональные болезни	Воздействие промышленной пыли (кварцевая пыль/диоксид кремния, угольная пыль, силикаты смешанного химического состава, бериллиевые пыль и/или дым)	Силикоз, антракоз, асбестоз, бериллиоз и другие и, как следствие, легочный фиброз легочной ткани и/или плевры, легочное сердце, мезотелиомы брюшины или плевры, рак легкого
	б) вследствие посторонних воздействий, не связанных с исполнением рабочих обязанностей	I. Мобильная и радиосвязь, СВЧ-печи II. Электротехническое оборудование (конденсаторы, трансформаторы и др.)	I. Электромагнитное излучение II. Полихлорированные дифенилы (полихлорированные бифенилы) (ПХД, ПХБ)	I. Аритмии (замедление предсердно-желудочковой проводимости, предсердные и желудочковые экстрасистолы, блокады ПНПГ, снижение вольтажа зубцов R и T по данным ЭКГ, артериальная гипотензия), глиомы, глиобластомы II. Аутоиммунные заболевания (вероятно, в качестве триггера), гипотиреоз, повышение риска сахарного диабета 2-го типа, «химический» СПИД (резкое угнетение иммунитета в отсутствие видимых причин)
3. ЭП, ассоциированная с урбанистическими воздействиями	а) вследствие общих урбанистических воздействий данной местности/населенного пункта	I. Фотохимический смог II. Транспортный смог III. Угольный смог	I. Оксиды азота, перекиси нитратов, летучие органические вещества (ацетон и продукты кетонного ряда, бензол, формальдегид), тропосферный озон II. Оксиды азота, оксиды серы, Оксиды углерода (СО и СО ₂), в первую очередь связанные с выхлопными газами дизельных транспортных средств III. Оксиды углерода (СО и СО ₂), ароматические углеводороды	I. Аллергические реакции (кожные высыпания и другие аллергические реакции; потенциальный триггер бронхиальной астмы у взрослых; независимый фактор формирования бронхиальной астмы у детей), рак носоглотки, рак легкого, лейкозы, злокачественные новообразования кожи, более раннее развитие НАЖБП/НАСГ, атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда II. Рак легкого, рак мочевого пузыря, повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ, более раннее развитие ИБС и инфаркта миокарда III. Обострение хронических обструктивных болезней легких (преимущественно астмы и ХОБЛ), увеличение частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в отдаленном периоде развитие злокачественных новообразований, повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ
	б) Вследствие непосредственного воздействия близлежащих/локальных предприятий	Проживание рядом с заводами, химическими комбинатами, открытыми разработками, котельными и т. д.	I. Формальдегид II. Бензол, ПВХ (поливинилхлорид) III. Оксиды углерода (СО и СО ₂), ароматические углеводороды	I. Аллергические реакции (кожные высыпания и другие аллергические реакции; потенциальный триггер бронхиальной астмы у взрослых; независимый фактор формирования бронхиальной астмы у детей), рак носоглотки, рак легкого, лейкозы II. Повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ, ГЦК, ангиосаркомы III. Обострение хронических обструктивных болезней легких (преимущественно астмы и ХОБЛ), увеличение частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в отдаленном периоде развитие злокачественных новообразований, повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ

Таблица

Экологическая патология: основные источники физических и химических стимулов*

Класс экпатологии	Подкласс экпатологии	Пример места воздействия/источника воздействия	Пример конкретного повреждающего фактора/механизма повреждения	Виды и объекты воздействий
	с) вследствие воздействия продуктов техногенных/антропогенных катастроф	Торфяные пожары, аварии на предприятиях и проч.	Оксиды углерода (CO и CO ₂), ароматические углеводороды	Обострение хронических обструктивных болезней легких (преимущественно астмы и ХОБЛ), увеличение частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в отдаленном периоде развитие злокачественных новообразований, повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ
4. ЭП, ассоциированная с воздействиями радиационного, ультрафиолетового и лазерного излучения, а также электромагнитных полей	а) вследствие воздействия, связанного с техногенными/антропогенными авариями и катастрофами	Аварии на АЭС, аварии приборов, «грязные» бомбы при терактах	Выброс и накопление радиоактивных изотопов йода-131, стронция-90 и цезия-137	Рак щитовидной железы, диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), гиперпаратиреоз, саркомы костной ткани, лейкозы
	б) вследствие закономерного попадания ионизирующей радиации с полигонов испытаний ядерных объектов	Испытание атомного, водородного и термоядерного оружия тактического и стратегического назначения	Выброс и накопление радиоактивных изотопов стронция-90 и цезия-137	Саркомы костной ткани и злокачественные новообразования в тканях вблизи костной ткани, лейкозы
	с) вследствие проживания в районе разработок радиоактивных ископаемых	Зоны добычи урана	Побочные продукты добычи радиоактивных руд (радон, изотопы радия)	Повышение частоты развития злокачественных новообразований легких на 50% (преимущественно за счет рака легкого)
	д) вследствие постоянного избыточного воздействия излучения на рабочем месте	I. Радиолокационные установки, установки с высоким электромагнитным фоном, СВЧ-установки II. Экспериментальные работы с радиоактивными материалами и установками	I. Электромагнитное излучение II. Гамма-излучение	I. Аритмии (замедление предсердно-желудочковой проводимости, предсердные и желудочковые экстрасистолы, блокады ПНПГ, снижение вольтажа зубцов R и T по данным ЭКГ, артериальная гипотензия), глиомы, глиобластомы II. Развитие злокачественных новообразований вследствие мутагенного эффекта гамма-излучения; хроническая лучевая болезнь
	е) вследствие частого воздействия в быту и на рабочем месте доз излучения, не являющихся опасными	Мобильная и радиосвязь, СВЧ-печи	Электромагнитное излучение	Аритмии (замедление предсердно-желудочковой проводимости, предсердные и желудочковые экстрасистолы, блокады ПНПГ, снижение вольтажа зубцов R и T по данным ЭКГ, артериальная гипотензия), глиомы, глиобластомы
	ф) вследствие воздействий, вызванных глобальными антропогенными изменениями	Озоновые дыры	I. Усиление облучения в UVB-спектре II. Увеличение содержания тропосферного озона, являющегося токсичным компонентом фотохимического смога	I. Злокачественные новообразования кожи (меланома, базалиома, плоскоклеточная карцинома), более раннее развитие катаракты II. Повышение смертности от заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы
5. ЭП, ассоциированная с геохимическими изменениями	а) вследствие избыточного содержания природных элементов	Миграция природных элементов	Избыточное содержание кадмия	Итай-итай (остеомаляция, остеопороз, патологические переломы костей, мышечные боли, гипотония и гипотрофия мышц, почечная недостаточность, ведущая к смерти); эмфизема легких, бронхообструктивный синдром, диффузный интерстициальный фиброз
	б) вследствие недостаточного содержания природных элементов (микроэлементозы)	Миграция природных элементов	Недостаточное содержание йода	Эндемический зоб, гипотиреоз, кретинизм

В. В. Пьянников, Г. И. Нечаева. Изучение экологической патологии как потенциальная возможность улучшения терапевтической практики // Лечащий Врач. 2017. № 3.

Новый метод консервативного лечения миомы матки

А. З. Хашукоева¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. Н. Сухова

Р. А. Рзаева

Г. Г. Мосешвили

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

Резюме. Рассмотрена инновационная стратегия органосохраняющей терапии миомы матки с возможностью проведения консервативного лечения при небольших размерах миоматозных узлов.

Ключевые слова: миома матки, улипристала ацетат, консервативная терапия, модуляторы прогестероновых рецепторов.

Abstract. Innovative strategy for organ-preservation therapy of hysteromyoma, with the possibility of conservative treatment in case of small size of myomatous nodules was considered.

Keywords: hysteromyoma, ulipristal acetate, conservative therapy, modulators of progesterone receptors.

Миома матки — одно из наиболее часто встречающихся доброкачественных новообразований в большинстве стран мира. Распространенность данного заболевания различается в различных исследованиях, что зависит от изучаемой популяции женщин и применяемых методов обследования [1]. У 30–35% пациенток миома выявляется в репродуктивном возрасте, и у трети из них сопровождается такими клиническими проявлениями, как аномальные маточные кровотечения, дисменорея, анемия, тазовые боли, диспареуния, бесплодие, осложненное течение беременности [2–4].

Как правило, у подавляющего большинства пациенток сохраняется репродуктивная функция, за исключением субмукозной формы заболевания, но взаимосвязь между миомой матки и бесплодием увеличивается с возрастом. Принимая во внимание тенденцию к позднему планированию беременности и увеличение частоты встречаемости миомы матки среди женщин репродуктивного возраста, актуальность проблемы лечения данного заболевания значительно возрастает и принимает социальную значимость. Так, в России в 2012 г. почти каждый третий ребенок был

рожден женщиной старше 35 лет. Вот почему следует придерживаться тактики преимущественно органосохраняющих операций при незначительных размерах миомы матки, особенно у женщин, не реализовавших свои репродуктивные планы [5].

Согласно данным ряда исследователей, миома матки заметно чаще других причин оказывается поводом для гистерэктомии. При этом во многих ситуациях к радикальному хирургическому лечению прибегают не только для удаления гигантских форм миомы, но и в случае множественной локализации узлов, даже если размеры каждого образования невелики, причем соотношение органосохраняющих к органосохраняющим операциям как 95:5. Сторонники радикальных методов лечения считают, что после органосохраняющих операций сохраняется риск рецидивов (15–45%) [6–9].

Однако органосохраняющие операции не могут явиться методом выбора для женщин, не реализовавших репродуктивную функцию, что заставляет врачей искать другие методы лечения.

При выборе того или иного метода лечения пациентки с миомой матки учитываются следующие факторы: кровотечение, анемия с низким уровнем гемоглобина, железа и/или ферритина, проблемы с мочеиспусканием или дефекацией, тазовые боли, фертильность, возраст пациентки и ожи-

даемый период до наступления менопаузы. Выбор метода лечения зависит от возраста пациентки, размеров и локализации миоматозных узлов, динамики роста, их количества, желания сохранить фертильность [10–16].

Варианты лечения пациенток с миомой матки включают терапевтическое, хирургическое и радиологическое вмешательство. Большую популярность в последнее десятилетие получили новые малоинвазивные технологии — эмболизация маточных артерий и фокальная ультразвуковая абляция миоматозных узлов. Эти высокотехнологичные хирургические вмешательства, безусловно, предпочтительнее, чем гистерэктомия, поскольку позволяют сохранить и орган, и его функцию, но их внедрение в широкую практику существенно ограничено ввиду высокой стоимости оборудования и недостатка квалифицированных кадров.

Консервативные методы лечения применяются, если пациентка хочет сохранить фертильность либо она находится в пременопаузальном периоде, а размеры миомы матки невелики, либо при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству.

Медикаментозная консервативная терапия миомы матки должна быть направлена на замедление роста миоматозного узла, инволюцию миомы матки и устранение симптомов, например, менометроррагии и анемии [17].

¹ Контактная информация:
azk05@mail.ru

В настоящее время увеличивается актуальность медикаментозного лечения миомы матки, а также предоперационной подготовки больных.

Основными преимуществами новых алгоритмов терапии миомы матки являются: увеличение интервала времени для подготовки пациентки к операции, более выраженное уменьшение размеров миомы, что позволяет провести органосохраняющую операцию менее травматично, возможность «выиграть» время у женщин с приближающейся менопаузой до наступления естественного менопаузального регресса миомы матки, снижение риска осложнений при оперативном вмешательстве. Однако в настоящее время все чаще ставится вопрос о возможном отказе от хирургического лечения в пользу консервативной терапии [18–20].

Для консервативной терапии миомы матки используются различные гормональные препараты. Так, прогестины в качестве самостоятельного лечения могут вызывать прорывные кровотечения и обладают неоднозначным ответом в плане стабилизации миоматозных узлов [21, 22]. Широко

назначаемые для предоперационной подготовки агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (аГнРГ) приостанавливают рост, как правило, миоматозных узлов небольших размеров, создавая искусственную менопаузу. В то же время последующее выполнение органосохраняющей операции становится затруднительным из-за потери псевдокапсулы миоматозного узла, и из миомэктомии операция превращается в миометрэктомию, поскольку выделение миоматозного узла напоминает «очищение от кожуры засохшего апельсина». Необходимо учитывать побочные проявления аГнР, которые возможно назначать лишь короткими курсами (не более 6 месяцев): приливы, депрессии, снижение либидо, вагиниты, снижение минеральной плотности костной ткани, проявляющееся болями в костях. Данные проявления снижают качество жизни и как следствие комплаентность, что ограничивает назначение аГнРГ [23, 24].

Большое значение в лечении миоматозных узлов небольших размеров (до 1–1,5 см) в сочетании с аденомиозом и гиперпластическими процессами эндометрия уделяется введению

левоноргестрел-выделяющей системы Мирена, которая позволяет достичь контроля над меноррагиями. Однако введение данной системы нередко сопровождается нерегулярными кровотечениями, экспульсией и практически отсутствием влияния на крупные миоматозные узлы, невозможностью использования при деформации полости матки субмукозными узлами или узлами с выраженным центрипетальным ростом [25–27].

Полученные результаты гормональной терапии пациенток с миомой матки показали, что они пока не заняли достойного места в схемах лечения этого новообразования, в том числе в рамках дооперационной подготовки.

Миома матки — не только эстроген-, но и прогестеронзависимое заболевание, которое развивается, как правило, у женщин с овulatoryным менструальным циклом [28–30]. Полученные знания о патогенетических механизмах роста миомы матки в последние годы привели к применению антипрогестагенов (АП) и селективных модуляторов прогестерона (СМРП). В 2012 г. Европейская комиссия одобрила препарат, относящийся к классу СМРП —



ГЕДЕОН РИХТЕР

НОВАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

**Эсмия® – первый препарат
для долгосрочной терапии*
миомы матки¹**

- Зарегистрирован для курсового лечения¹
- Быстрый, надежный и длительный контроль кровотечений²
- Выраженное и устойчивое уменьшение размеров узлов²
- Меньше побочных эффектов в сравнении с аГнРГ⁴
- Более 310 000 женщин в 65 странах получили лечение препаратом Эсмия®³

1. ESMYA® SmPC. May 2015. Инструкция по применению лекарственного препарата. Февраль 2016. // 2. Donnez J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. Fertility and Sterility®, 2015 [PEARL IV, Part 2]. // 3. Data on file: IMS data for ESMYA®, 2016. // 4. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. (PEARL II). N Engl J Med 2012; 366: 5: 421-432. // * Эсмия® зарегистрирована для предоперационной и курсовой терапии симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, длительность терапии не более 4 курсов.

Реклама

ЭСМИЯ® 5 мг

улипристала ацетат в дозе 5 мг для применения в качестве предоперационной терапии миомы матки у пациенток старше 18 лет с умеренными или тяжелыми симптомами (2 курса по 3 месяца) [28–30]. Улипристала ацетат (Эсмия) — селективный модулятор прогестероновых рецепторов, обладает смешанными агонистическими/антагонистическими свойствами, оказывает антипролиферативный, антифиброзный эффекты, индуцирует апоптоз в клетках миоматозного узла, не влияя на здоровый миометрий [17, 31, 32]. Селективно блокируя влияние прогестерона в гипоталамусе, улипристала ацетат (УПА) уменьшает секрецию лютеинизирующего и частично фолликулостимулирующего гормонов, приводя к ановуляции, при этом концентрация эстрадиола характерна для середины фолликулярной фазы, что позволяет избежать симптомов гипогэстрогении [29]. Развивается гипоталамусно-индуцируемая аменорея. Влияние на другие гормоны (тиреотропный, адренотропный, пролактин) отсутствует. СМРП обладают фармакодинамическим эффектом относительно эндометрия, в том числе антипролиферативным эффектом, который может способствовать индукции аменореи. Улипристала ацетат оказывает прямое действие на эндометрий: вызывает аменорею или уменьшает интенсивность кровотечений уже к 6–10 дню применения, а также снижает выраженность болей, беспокоящих большинство пациенток с миомой.

Когда прием препарата прекращают, менструальный цикл обычно восстанавливается в течение 4 недель. Прямое действие на эндометрий приводит к специфичным для этого класса препаратов изменениям в слизистой оболочке, связанным с модулятором рецепторов прогестерона (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes, РАЕС). Указанные изменения гистологически представлены неактивным и слабо пролиферирующим эпителием с асимметрией роста стромы и эпителия, выраженным кистозным расширением желез со смешанными эстрогенными (митотическими) и прогестагенными (секреторными) воздействиями на эпителий матки. Подобную картину ошибочно можно принять за гиперплазию эндометрия, однако процессы обратимы и исчезают после прекращения лечения; во время терапии в кор-

рекции данного состояния нет необходимости [33–35].

Стоит отметить и отсутствие трудностей при выполнении миомэктомии и энуклеации миоматозных узлов. В отличие от агНРГ, препараты с улипристала ацетатом не вызывают дефицита эстрогенов и не трансформируют псевдокапсулу миомы.

Немаловажным преимуществом СМРП можно считать отсутствие влияния на надпочечники, функции печени и систему гемостаза, что очень важно для пациенток с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Многочисленные благоприятные влияния улипристала ацетата в качестве модулятора прогестероновых рецепторов были продемонстрированы в клинических исследованиях длительной цикловой терапии PEARL I, II, III [33–35]. Авторами показано, что уже после первого курса лечения улипристала ацетатом аменорея наблюдалась через 4 дня от начала лечения (79%), а уменьшение узлов миомы в среднем составило 45%. Коррекция анемии достигается у 94% пациенток — уровень гемоглобина выше 120 г/л.

Повторные назначения 3-месячных курсов терапии улипристала ацетатом позволяют эффективно контролировать кровотечение и уменьшить размеры миомы у пациенток.

Гистологические исследования показали отсутствие гиперпластических процессов на фоне повторных курсов приема УПА, а также при применении норэтистерона ацетата или плацебо.

В настоящее время идет накопление российского опыта [1, 17, 18, 25], по использованию УПА в качестве подготовки для хирургического лечения симптомной миомы матки.

Таким образом, улипристала ацетат — новая инновационная стратегия органосберегающей терапии миомы матки с возможностью проведения консервативного лечения при небольших размерах миоматозных узлов. Улипристала ацетат, обладающий высокоизбирательным действием на рецепторы тканей-мишеней, позволяет не только отсрочить оперативное вмешательство, но и, в некоторых случаях, вовсе его избежать. После лечения улипристала ацетатом эффект более выражен и сохраняется длительное время, чем после применения других фармакологических схем, предложенных для терапии миомы ранее [37]. ■

Литература

1. Тихомиров А. Л. Новые возможности патогенетической терапии миомы матки // Гинекология. 2013. Т. 15, № 3. С. 36–38.
2. Levy B. S. Management of uterine fibroids // Acta Obstet Gynecol Scand. 2008; 87 (8): 812–823.
3. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons // Myomas and reproductive function. Fertil Steril. 2008; 90: 5. Suppl: S125–S130.
4. Somigliana E., Vercellini P., Daguati R., Pasin R., De Giorgi O., Crosignani P. G. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence // Hum Reprod Update. 2007; 13: 465–476.
5. Laughlin S. K., Schroeder J. C., Baird D. D. New directions in the epidemiology of uterine fibroids // Semin Reprod Med. 2010; 28: 204–217.
6. Arici A., Sozen I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation // Fertil Steril. 2000; 73: 1006–1011.
7. Chavez N. F., Stewart E. A. Medical treatment of uterine fibroids // Clin Obstet Gynecol. 2001; 44: 372–384.
8. Luo X., Ding L., Xu J., Chegini N. Gene expression profiling of leiomyoma and myometrial smooth muscle cells in response to transforming growth factor-beta // Endocrinology. 2005; 146: 1097–1018.
9. Martin Chaves E. B., Brum I. S., Stoll J., Capp E., Corleta H. E. Insulin-like growth factor 1 receptor mRNA expression and autophosphorylation in human myometrium and leiomyoma // Gynecol Obstet Invest. 2004; 57: 210–213.
10. Fields K. R., Neinstein L. S. Uterine myomas in adolescents: case reports and a review of the literature // J Pediatr Adolesc Gynecol. 1996; 9: 195–198.
11. Cramer S. F., Patel A. The frequency of uterine leiomyomas // Am J Clin Pathol. 1990; 94: 435–438.
12. Ross R. K., Pike M. C., Vessey M. P., Bull D., Yeates D., Casagrande J. T. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives // Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 293: 359–362.
13. Lumbiganon P., Rugpao S., Phandhu-Fung S., Laopaiboon M., Vudhikamraksa N., Werawatakul Y. Protective effect of depot medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicenter case-control study // Br J Obstet Gynaecol. 1996; 103: 909–914.
14. Marshall L. M., Spiegelman D., Goldman M. B. et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata // Fertil Steril. 1998; 70: 432–439.
15. Parazzini F., Negri E., La Vecchia C., Chatenoud L., Ricci E., Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids // Epidemiology. 1996; 7: 440–442.
16. Burbank F. Childbirth and myoma treatment by uterine artery occlusion: do they share a common

- biology? // J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004; 11: 138–152.
17. Радзинский В. Е., Архипова М. П. Миома матки: проблемы и перспективы начала века // Медицинский совет. 2014. С. 2–4.
 18. Адамян Л. В., Козаченко А. В., Ревасова З. В. Новые подходы к медикаментозному лечению симптомной миомы матки // Пробл. репродукции. 2013. № 3. С. 21–23.
 19. Stewart E. A. Uterine fibroids and evidence-based medicine — not an oxymoron // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. P. 471–473.
 20. Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C. et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women // BMC Women's Health. 2012. Vol. 12. P. 6. DOI: 10.1186/14726874-12-6.
 21. Yin P. et al. Transcription factor KLF11 integrates progesterone receptor signaling and proliferation in uterine leiomyoma cells // Cancer. Res. 2010. Feb 15. Vol. 70 (4). P. 1722–1730.
 22. Kim J. J., Sefton E. C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma // Mol Cell Endocrinol. 2011, June 6 (Epub ahead of print).
 23. Lethaby A., Vollenhoven B., Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids // Cochrane Database Syst Rev. 2001; CD000547.
 24. Campo S., Garcea N. Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues // Hum Reprod. 1999; 14: 44–48.
 25. Тихомиров А. Л., Леденкова А. А. Доброкачественные гиперплазии матки и внутриматочная левоноргестрел-релизинг система // Гинекология. 2012. № 3. С. 62–64.
 26. Zapata L. B., Whiteman M. K., Tepper N. K., Jamieson D. J., Marchbanks P. A., Curtis K. M. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review // Contraception. 2010; 82: 41–55.
 27. Sayed G. H., Zakhera M. S., El-Nashar S. A., Shaaban M. M. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia // Int J Gynaecol Obstet. 2011; 112: 126–130.
 28. Адамян Л. В., Зайратьянц О. В., Тихомиров А. Л. и др. Антипролиферативное и проапопто- тическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиомы матки in vivo // Пробл. репродукции. 2014. № 3. С. 25–28.
 29. Коренная В. В., Подзолкова Н. М. Улипристал ацетат в лечении миомы матки // Гинекология. 2013. № 15, № 6. С. 58–61.
 30. Ishikawa H., Ishi K., Serna V. A., Kakazu R. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma // Endocrinology. 2010. Vol. 151, № 6. P. 2433–2442.
 31. Тихомиров А. Л., Казенашев В. В. Улипристал ацетат — новые возможности в лечении лейомиомы матки // Акуш. и гин. 2013. № 9. С. 97–100.
 32. Yoshida S., Ohara N., Xu Q. et al. Cell type specifications of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth // Semin. Reprod. Med. 2010. Vol. 28. P. 260–273.
 33. Donnez J. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? // Fertility and Sterility. 2014.
 34. Donnez J., Tataruchuk T. F., Bouchard P., Puscasiu L., Zakharenko N. F., Ivanova T., Ugocsa G., Mara M., Jilla M. P., Bestel E., Terrill P., Osterloh I., Loumaye E. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // N. Engl. J. Med. 2012. Feb 2. Vol. 366 (5). P. 409–420. DOI: 10.1056/NEJMoa1103182.
 35. Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids // N. Engl. J. Med. 2012. Feb 2. Vol. 366 (5). P. 421–432. DOI: 10.1056/NEJMoa1103180. PMID 22296076.
 36. Erekson E., Yip S., Martin D. et al. // Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2012; 18 (5): 274–280.
 37. Радзинский В. Е., Тютчев Г. Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень. М., 2014. 25 с.

Номера за 2015 год
доступны для скачивания
бесплатно

Лечащий Врач
Медицинский научно-практический журнал
№ 2 2017

Кардиология и абдоминальная
• Кардиология и абдоминальная
• Стенокардия и инфаркт миокарда
• Диагностика сердечно-сосудистой системы

Гастроэнтерология, гепатология
• Хронический гепатит С
• Поражения ЖКТ при сахарном диабете
• Клиническая микробиология и иммунология
• Диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта в тонкой кишке

Экстренная помощь
• Заболевания и травмы органов дыхания
• Заболевания и травмы органов пищеварения
• Заболевания и травмы органов мочеполовой системы
• Заболевания и травмы органов кровообращения
• Заболевания и травмы органов опорно-двигательного аппарата

Содержание информации
об авторских правах и условиях
использования материалов журнала
на сайте: www.lvrach.ru

QR-код для скачивания
приложение для Android

QR-код для скачивания
приложение для iOS

App Store

Google play

Реклама

Оптимизация специализированной медицинской помощи при бесплодии

В. Н. Кузьмин¹, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Машина, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. Исследованы пути оптимизации оказания медицинской помощи бесплодной паре на основе изучения информированности врачей акушеров-гинекологов и урологов амбулаторно-поликлинического звена и анализа протоколов вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с тяжелыми формами бесплодия, к которым относится генетически обусловленное бесплодие.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, генетические нарушения, информированность.

Abstract. We identified the ways to optimize medical help for infertile couple basing on the study of obstetrician-gynecologists and urologists awareness of the problem, and analysis of assisted reproductive technology protocols in patients with severe forms of infertility, which include genetically caused infertility.

Keywords: infertility, assisted reproductive technologies, genetic disorders, awareness.

В России бесплодие сегодня занимает 4-е место среди приоритетных проблем репродуктивного здоровья [11]. По данным различных исследователей доля бесплодных браков в России колеблется в пределах 8–17% [4, 3]. Распространенность женского бесплодия на 2012 г. составила 597,1 на 100 000 женского населения от 18 лет и старше [9]. Отчасти рост числа пациенток с бесплодием связан с увеличением гинекологической заболеваемости, сознательным отказом от беременности до момента достижения определенного социального статуса и благосостояния и, соответственно, с увеличением общего количества менструальных циклов по сравнению с таковым у женщин в начале XX века и, как следствие, естественным угасанием функции яичников [10].

Всестороннее изучение факторов риска развития бесплодия позволило выявить различные причины данной патологии, в лечении которой требуется взаимодействие различных медицинских специалистов. Так, негативное влияние на репродуктивную функцию оказывают оперативные вмешательства на придатках, аборт [12, 13], перенесенные инфекции, передаваемые половым путем, гормональ-

ные и генетические нарушения [14, 15]. Сегодня все чаще в различных исследованиях подчеркивается многогранность проблемы бесплодного брака, в решении которой принимают участие гинекологи, репродуктологи, андрологи, генетики, психотерапевты, эмбриологи, юристы. Тем не менее, именно к врачам поликлинического звена первоначально обращаются пары при планировании беременности, на которое возложена функция диагностики и своевременного лечения бесплодия и направления на этап высокотехнологичной медицинской помощи.

Применение современных медицинских технологий позволяет проводить лечение бесплодных супружеских пар, у которых ранее не было шансов на своего ребенка. Общее число проводимых в России циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) растет [2], как и интерес среди населения к данным методикам. Сегодня Россия входит в первую десятку стран по числу выполняемых лечебных циклов ВРТ и в 2011 г. заняла 3-е место по числу выполненных циклов [6, 7]. Согласно данным Министерства здравоохранения РФ, в 2011 г. родилось 10 659 детей в результате беременностей, наступивших в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель настоящей работы — выявить возможные пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи бесплодной паре.

Материалы и методы

С целью изучения информированности по вопросам диагностики и лечения бесплодия среди врачей акушеров-гинекологов и урологов, работающих в амбулаторно-поликлинических учреждениях, было проведено анонимное анкетирование врачей по специально разработанным опросникам. В них входили вопросы, ответы на которые помогли изучить мнение респондентов и их отношение к бесплодию, критериях его диагностики, длительности лечения, а также к ВРТ, в частности к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). В анкетировании приняли участие 100 врачей акушеров-гинекологов и 105 врачей урологов.

Также нами проведен ретроспективный анализ 80 амбулаторных карт бесплодных супружеских пар, проходящих лечение бесплодия в отделении вспомогательных репродуктивных технологий. Из них у 35 супружеских пар имело место тяжелое бесплодие, связанное с хромосомной патологией, у остальных 45 супружеских пар хромосомной патологии выявлено не было. Перед вступлением в программу все супруги были полностью обследованы в соответствии с Приказом Минздрава № 107н. Всем парам проводилось лечение в программе ЭКО/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ). С помощью цитогенетического метода исследования было проведено исследование карио-

¹ Контактная информация:
vnkuzmin@rambler.ru

типов супружеских пар. Нами анализировались исходы программ ВРТ у пациентов с наличием генетической патологии. Пациенты были разделены на группы в зависимости от того, кто в паре являлся носителем хромосомных перестроек: в 1-ю группу было включено 17 женщин, во 2-ю группу — 18 пациенток, супруги которых являлись носителями хромосомных перестроек. Среди женщин с генетическими особенностями носителями робертсоновских транслокаций были 29,4%, среди мужчин — 38,9%. В исследовании применялись статистический, аналитический, социологический метод и метод выкопировки.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным нами данным, 50% врачей гинекологов амбулаторной практики часто сталкиваются с пациентками, страдающими бесплодием, 45% нечасто видят таких больных и лишь 5% врачей редко встречаются с данной патологией.

На вопрос анкеты о распространенности бесплодного брака 75% врачей гинекологов и 76% урологов дали верный ответ и правильно указали частоту встречаемости бесплодного брака, которая в нашей стране колеблется от 8% до 17% [4]. Только 5% врачей полагают, что бесплодных пар в России всего лишь 1–5%.

Критерием диагностики бесплодия в течение длительного времени считалось отсутствие наступления беременности в течение 2 лет регулярной половой жизни без средств контрацепции [2]. Однако, учитывая сложившуюся ситуацию с бесплодием в нашей стране и в мире в целом, эти критерии были пересмотрены, что нашло отражение в документах ВОЗ, а также и в Приказе МЗ РФ № 107н от 30 августа 2012 года [1]. Согласно современным представлениям, бесплодие — это отсутствие беременности в течение одного года регулярной половой жизни без применения контрацепции. На вопрос анкеты о критериях диагностики бесплодия 70% врачей гинекологов и 48% урологов дали правильный ответ.

Все 100% опрошенных врачей имеют представление о том, что такое вспомогательные репродуктивные технологии. 30% респондентов к ВРТ относят только экстракорпоральное оплодотворение; 35% — имеют представление обо всех методиках репродуктивных технологий, в том числе и о суррогатном материнстве; остальные (35%) считают, что

к ВРТ относится ЭКО с его модификациями и инсеминация спермой мужа.

На вопрос анкеты о том, что такое метод ИКСИ, 55% врачей гинекологов дали правильный ответ. В то время как лишь 42% урологов правильно указали показания к ИКСИ. 47% врачей урологов определили разницу между процедурами ИКСИ и ИМСИ (интрацитоплазматическая инъекция морфологически нормального сперматозоида).

Приводить к мужскому бесплодию могут различные факторы, в том числе мутации гена CFTR, мутации в локусе AZF. Только 52% урологов знают о том, что мутации гена CFTR являются причиной мужского бесплодия, 34% врачей знают, что за мужскую фертильность отвечает и локус AZF. Не знают о существовании того и другого гена 24% респондентов. Показаниями к хирургическому получению сперматозоидов являются обструктивная азооспермия и эякуляторная дисфункция (в том числе ретроградная эякуляция). Правильно на вопрос о показаниях к хирургическому получению сперматозоидов ответили 85,7% урологов, остальные 14,3% затруднились с ответом.

ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к отбору пациентов для оказания медицинской помощи с использованием ВРТ. По эпидемиологическим показаниям ВРТ проводится в дискордантных парах (когда ВИЧ-инфекция диагностирована только у одного партнера) с целью снижения риска инфицирования партнера при попытке зачатия. 55% гинекологов и 66% урологов ответили, что наличие ВИЧ-инфекции у пациента не является ограничением к вспомогательным репродуктивным технологиям, остальные имеют противоположное мнение.

Рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия составляет 3–6 месяцев. Если после установления причины бесплодия проведенное лечение признано неэффективным (отсутствие беременности в течение 9–12 месяцев), пациенты направляются на лечение с использованием ВРТ. Женщины старше 35 лет по решению консилиума врачей направляются на лечение с использованием ВРТ до истечения указанного срока [1], и многие репродуктологи рекомендуют направлять за специализированной помощью таких пациенток, если беременность не наступает в течение 6 месяцев.

На вопрос анкеты о том, как долго следует обследовать бесплодную пару в условиях поликлиники, 15% опрошен-

ных врачей ответили, что для установления причины бесплодия обследование должно продолжаться менее 3 месяцев, 45% — в течение 3–6 месяцев, еще 40% — до года.

Коррекция бесплодия путем стимуляции овуляции и терапии мужского фактора бесплодия проводится в поликлинических условиях в течение 9–12 месяцев. Согласно проведенному опросу, 80% гинекологов поликлиник полагают, что длительность наблюдения пациентов в условиях консультации стандартна для всех пациенток до определенного возраста и может составлять до двух лет, еще 20% считают, что на продолжительность наблюдения влияет наличие беременности в анамнезе у пациентки, что зачастую приводит к поздней обращаемости на этапе оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Обобщая данные по информированности врачей урологов и гинекологов амбулаторного звена, можно сделать выводы о том, что врачи недостаточно информированы в вопросах бесплодия и о современных методах лечения данной патологии. Целесообразным представляется проведение ознакомительных лекций по вопросам современного представления о проблеме бесплодной пары.

Нами анализировались исходы программ ВРТ у пациентов с наличием генетической патологии. 35 пациентов были поделены на группы: 1-я группа — пары, где носителями транслокации явились женщины, 2-я группа — патология отмечалась у мужчин. При сравнении 1-й и 2-й группы пациенток не было выявлено различий в возрасте, а также в наличии гинекологической патологии. В группах 1 и 2 средний возраст пациенток составил соответственно $33,05 \pm 4,5$ и $32,05 \pm 4,8$. Вторичное бесплодие встречалось чаще в группе, где носителем транслокаций являлись женщины, в то время как в группе, где носителем транслокации являлся супруг, первичное и вторичное бесплодие встречалось с одинаковой частотой, т. е. группы не отличались по распространению бесплодия. Следует отметить, что среди супружеских пар со вторичным бесплодием в 98% случаев отмечен осложненный акушерско-гинекологический анамнез. Так, из пар со вторичным бесплодием в анамнезе у пациенток наблюдались неразвивающиеся беременности (33,3%), как самопроизвольные выкидыши, так и неразвивающиеся беременности (14,3%), медицинские аборт с последующими неудачными попытками ЭКО (14,3%), аборт на раз-

ных сроках (19%), а также рождение детей с врожденной и генетической патологией (9,5%), в 9,6% случаев имеются дети от другого брака. Полученные данные свидетельствуют о необходимости исследования кариотипа у пациентов со вторичным бесплодием и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом с целью снижения риска прерывания беременности и рождения детей с генетической патологией и улучшения исходов программ ВРТ. При анализе показателей спермограммы у мужчин с наличием транслокаций в 33,3% наблюдались тератоастенозооспермия и в 33,3% норма, в 27,8% — астенозооспермия и в 5,5% — азооспермия. Следовательно, почти у 67% мужчин с наличием генетической патологии имеют место различные изменения в спермограмме, причем в большинстве случаев тяжелая тератоастенозооспермия. В то время как в группе, где носителем транслокации являлась жена, нормоспермия была отмечена у 47% мужчин, олигоастенозооспермия — у 23,5%, тератоастенозооспермия — у 11,8%, прочие отклонения в спермограмме — у 17,6% ($p = 0,5$). Полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения исследования кариотипа у мужчин с тяжелой тератоастенозооспермией.

У пациенток первой группы в ходе пункции было получено меньшее число ооцитов, чем в группе пациенток, мужья которых являлись носителями транслокаций, но разница не являлась статистически значимой, и аналогичные данные по двум группам были получены и в отношении эмбрионов. Аналогично, число ооцитов у пациенток с робертсоновскими транслокациями статистически значимо не отличались от числа ооцитов у пациенток с неробертсоновскими транслокациями. Таким образом, исходя из того, что в 1-й группе число полученных ооцитов и эмбрионов почти не отличается от аналогичных показателей в 2-й группе, число ооцитов и эмбрионов не зависит от того, кто является носителем транслокаций. В таком случае с целью повышения эффективности лечения в программах ВРТ целесообразно рекомендовать проведение преимплантационной генетической диагностики (ПГД) с целью выявления генетически здорового эмбриона.

Среднее количество ооцитов, полученных на цикл стимуляции суперовуляции, в парах, где носителем транслокации являлись женщины, составило $6,3 \pm 3,1$, а в группе 2, где мутация определялась

у мужчин, — $7,0 \pm 3,3$. Аналогично, усредненное число эмбрионов среди пар 1-й группы составило $3,2 \pm 2$, среди пар во 2-й группе — $4,7 \pm 2,7$, что также было статистически незначимым. Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что число ооцитов, а также эмбрионов, соответствующих морфологическим критериям, не зависит от пола супруга, который является носителем хромосомной патологии. Всем пациентам проводилось оплодотворение яйцеклеток по методике ИКСИ, затем с целью получения blastomera на 3-й день после оплодотворения производилась биопсия эмбриона. Для проведения ПГД отбирались эмбрионы высокого качества. Процент хороших эмбрионов, пригодных для переноса в полость матки, у пациенток с генетической патологией может варьировать существенным образом (в данном случае от 30% до 66%). Тем не менее, отметим, что в парах, где патология отмечалась у мужчины, частота наступления беременности ($p = 0,07$) и родов ($p = 0,09$) была выше в 4 раза по сравнению с парами, где патология отмечалась у женщин.

Заключение

Таким образом, повышение информированности врачей гинекологов и урологов амбулаторно-поликлинического звена о современных представлениях этиологии бесплодного брака, в частности о генетической патологии и более агрессивной медицинской тактике в отношении пациентов старших возрастных групп, позволит своевременно диагностировать нарушения, требующие коррекции с применением вспомогательных репродуктивных технологий, например при наличии тяжелых нарушений в спермограмме, в случае позднего репродуктивного возраста, отягощенного семейного анамнеза, и направлять пациентов на генетическое обследование. На этапе оказания высокотехнологичной медицинской помощи выявление пациентов с бесплодием, обусловленным генетической патологией, позволит своевременно применять методики исследования эмбрионов с целью переноса в полость матки здорового потомства и улучшения исходов беременностей. ■

Литература

1. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 581—628 с.
2. Документ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Концепция долгосрочного раз-

вития вспомогательных репродуктивных технологий в Российской Федерации (на период до 2025 г.). М., 2009. 7—10 с.

3. Концепция долгосрочного развития вспомогательных репродуктивных технологий в Российской Федерации (на период до 2025 г.): документ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. М., 2009. 7 с.
4. Кулаков В. И. Бесплодный брак. М.: Гэотар-Мед, 2005. 616 с.
5. Приказ МЗ РФ № 107 н от 30 августа 2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». 1—10 с.
6. РАРЧ. Регистр ВРТ. Отчет за 2009 год, 1—25 с. http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/otchet2009.pdf.
7. РАРЧ. Регистр ВРТ. Отчет за 2011 год. 1—34 с. http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/otchet2011.pdf.
8. Словарь терминов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) от 2009 г. Пересмотрен ИКМАРТ и ВОЗ//Fertility and Sterility. 2009, вып. 92, № 5.
9. Служба охраны здоровья матери и ребенка в 2002 г. М.: МЗСР, 2003. Справочно-информационные материалы Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации — на основе отчетных форм службы за 2008 г.
10. Сухих Г. Т. Демография и репродуктивное здоровье работающего населения: проблемы и перспективы. ФГБУ НЦАГиП МЗ РФ, 2013.
11. Тасова З. Б. Совершенствование лечебно-профилактической помощи женщинам, страдающим бесплодием. Дисс. к.м.н. Кемерово, 2009. 3—45 с.
12. Феоктистов А. А., Овсянникова Т. В., Камилова Д. П. Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения, Гинекология: журнал для практикующих врачей. М.: Медиа Медика, 2009. Том 11, № 3. 31—34 с.
13. Шуршалина А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции. Автореферат дисс. ... д.м.н. М., 2007. 2—16 с.
14. Nielsen J., Wohler M. Chromosome abnormalities among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark // Hum. Gen. 1991. Vol. 87. № 1, p. 81—83.
15. Robert F., Rollet J., Lapray J. F. et al. Agenesis of the vas deferens in male infertility. A tentative classification based on 39 cases//Press. Med. 1999. Vol. 23. № 28 (3), p. 116—121.

Случай немассивной тромбоэмболии легочной артерии у женщин, бесконтрольно принимающих комбинированные оральные контрацептивы

Л. И. Тюкалова, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Коремина¹

И. Б. Павлова

Н. Н. Варлакова, кандидат медицинских наук

С. В. Семенова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, Томск

Резюме. В статье описан клинический случай немассивной тромбоэмболии легочной артерии у женщины, бесконтрольно принимающей комбинированные оральные контрацептивы, протекающий под маской миокардита, описана сложность диагностики и «маски» заболевания.

Ключевые слова: немассивная тромбоэмболия легочной артерии, диагностика, клинический случай, комбинированные оральные контрацептивы, бесконтрольный прием.

Abstract. This article describes a clinical case of non-massive pulmonary embolism in a woman who took combined oral contraceptives without control, shown under the mask of myocarditis. The difficulty of diagnosis and the «mask» of the disease were described.

Keywords: non-massive pulmonary embolism, diagnosis, clinical case, combined oral contraceptives, uncontrolled administration.

П репараты для оральной контрацепции были изобретены еще в 1960-х гг. и с тех пор завоевали широкое распространение как самый надежный и безопасный метод регулирования фертильности. Во многом это произошло благодаря агрессивному коммерческому продвижению со стороны фармацевтических компаний и неверному представлению врачей и населения о безопасном назначении этих препаратов женщинам. Данные препараты назначаются женщинам широко без надлежащего предварительного обследования, их можно купить в аптеке по рекомендации работников первого стола или самостоятельно, без рецепта.

Вопросы безопасности использования препаратов продолжают оставаться ключевыми для клинической практики. При использовании синтетических аналогов женских половых гормонов повышается риск венозных тромбо-

эмболических осложнений, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии, и артериальных тромботических осложнений, включая острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт [1–4].

Одним из самых часто встречаемых, но трудно диагностируемых осложнений является немассивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). ТЭЛА не только самая частая причина сердечно-сосудистой смертности, но и важная междисциплинарная проблема, так как встречается в практике врача любого профиля. Сложность диагностики заключается в том, что немассивная ТЭЛА часто протекает под масками различных кардиальных и респираторных заболеваний (внезапная одышка, которая расценивается как симптом легочного заболевания, «плеврит», частые «пневмонии», нейроциркуляторная дистония и т. д.). К сожалению, настороженность в отношении немассивной ТЭЛА у врачей нехирургического профиля крайне низкая, а оценка клинической вероятности немассивной ТЭЛА затруднена [5]. Тем не менее,

случаи немассивной ТЭЛА встречаются не только при назначении комбинированных оральных контрацептивов (КОК), но и неконтролируемом назначении препаратов менопаузальной гормональной терапии [6].

Нами описан клинический случай обращения на амбулаторно-консультативный прием женщины с немассивной тромбоэмболией легочной артерии, протекающей под маской миокардита.

Пациентка Н., 36 лет, обратилась с жалобами на выраженную одышку при обычной ходьбе, ощущение постоянной нехватки воздуха в покое, резкую слабость, снижение работоспособности, сухой непродуктивный кашель. Отмечает, что в последний год стала отекать левая нога. Выяснено, что больная более 10 лет принимает КОК без контроля состояния гемостаза и основных показателей сердечно-сосудистой системы, курит длительное время (несколько сигарет в день).

Объективно: состояние средней степени тяжести, бледная, оральный цианоз, ЧД — 20–24 в мин. Над легкими перкуторный звук не изменен, дыхание

¹ Контактная информация:
wavy08@mail.ru

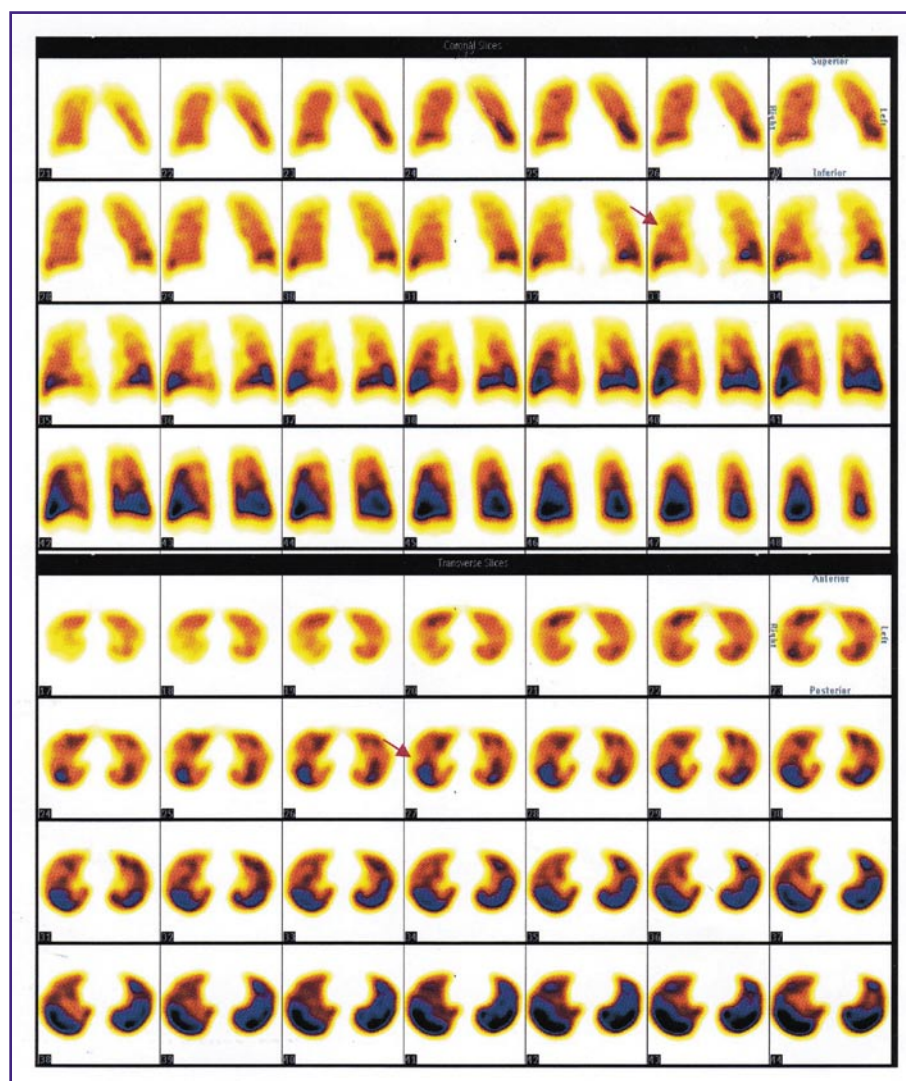


Рис. 1. Перфузионная сцинтиграфия легких: признаки гипо- и аперфузии в S4 справа, подтвержден диагноз тромбоэмболии в системе мелких ветвей легочной артерии справа

везикулярное, в средне-нижних отделах справа ослабленное, единичные сухие хрипы. Границы относительной тупости сердца в норме, тоны слегка приглушены, АД 115/70 мм рт. ст., ЧСС — 90 в мин, акцент II тона над легочной артерией, короткий систолический шум на верхушке и в точке Боткина. При пальпации органы брюшной полости без особенностей, пальпируется правая опущенная почка в положении стоя. При осмотре нижних конечностей признаки хронической венозной недостаточности, более выраженные слева. Со слов пациентки, данные признаки стала отмечать на фоне приема оральных контрацептивов, в течение последнего года ухудшение состояния.

В биохимическом анализе крови и коагулограмме нарушений не выявлено. Исследования на D-димер, гомоцистеин, маркеры антифосфолипидного синдрома не проводились.

Инструментальные исследования: на электрокардиограмме синусовая тахикардия, признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, перегрузка правых отделов (на предыдущих электрокардиограммах этого зарегистрировано не было). При рентгенографии органов грудной клетки патологии выявлено не было.

На основании вышеописанного пациентка была госпитализирована в стационар с подозрением на миокардит, который не подтвердился, а выписана с диагнозом: «Астено-депрессивный синдром, обусловленный приемом гормональных контрацептивов. Сопутствующий: хронический некалькулезный холецистит, стадия ремиссии. Нефроптоз слева». В стационаре проведена метаболическая, антибактериальная, спазмолитическая терапия, рекомендована отмена комбинированного орального контра-

цептива. Выписана без положительной динамики, продолжала беспокоить одышка, общая слабость.

В связи с тем, что пациентка улучшения состояния не отметила, она обратилась в поликлинику за консультацией к кардиологу. На основании жалоб, анамнеза, факта длительного приема КОК, данных ЭКГ, где сохранялись признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса, перегрузка правого предсердия на фоне синусовой тахикардии, была заподозрена немассивная тромбоэмболия легочной артерии, и в порядке скорой помощи больная госпитализирована в кардиологическое отделение ОКБ. На основании перфузионной сцинтиграфии легких, где были выявлены признаки гипо- и аперфузии в S4 справа, подтвержден диагноз тромбоэмболии в системе мелких ветвей легочной артерии справа (рис. 1). На рентгенографии легких, проведенной ранее, признаков пневмофиброза не выявлено, что свидетельствует в пользу немассивной ТЭЛА с еще более высокой вероятностью. Со стороны биохимического и общеклинического анализов патологии не выявлено. На ультразвуковом исследовании (УЗИ) вен нижних конечностей: недостаточность клапанов большой подкожной вены (БПВ) справа, притока БПВ слева и перфорантных вен с обеих сторон.

После проведенной адекватной антиагрегантной и антикоагуляционной терапии больная отметила значительное улучшение состояния: одышка, ощущение нехватки воздуха не беспокоили. На ЭКГ в динамике уменьшилась выраженность перегрузки правых отделов сердца. На перфузионной сцинтиграфии легких, проведенной через 7 месяцев, достоверных сцинтиграфических данных за ТЭЛА нет (рис. 2).

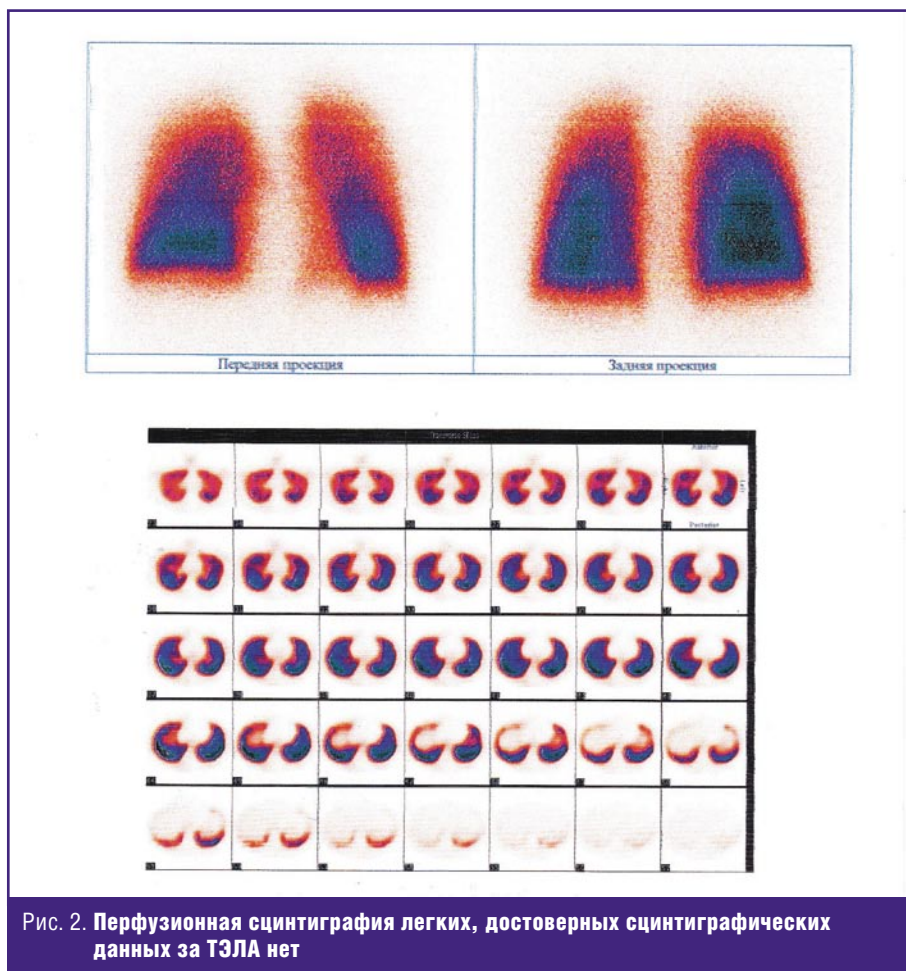
Описанный клинический случай иллюстрирует, что немассивная ТЭЛА может скрываться под маской различных состояний (в данном случае протекла под маской миокардита и астено-депрессивного синдрома). И зачастую доктора не всегда могут заподозрить эту патологию.

В нашей амбулаторно-поликлинической практике наиболее часто встречались следующие диагнозы, под которыми «скрывалась» немассивная тромбоэмболия легочной артерии:

- «нейроциркуляторная дистония» — проявления астении, чувство неудовлетворенности вдохом, кардиалгии, ощущение сердцебиения, бледность кожных покровов;

- «внезапный бронхит» — одышка при физической нагрузке, надсадный малопродуктивный кашель;
- «пневмония с плевритом» — одышка, кашель, боли в грудной клетке, связанные с дыханием, чувство неудовлетворенности вдохом, слабость, головокружение;
- «перикардит» — кардиалгии, загрудинные боли, одышка, тахикардия, выпот в полости перикарда более 80 мл;
- «внезапный бронхообструктивный синдром» — удушье, кашель, по типу обструктивного бронхита или бронхиальной астмы.

Такие пациенты могут длительное время наблюдаться у врачей различных специальностей, не имеющих должных знаний и осторожности в отношении патологии, обладающей полиморфизмом клинических проявлений, не получая качественной помощи в постановке диагноза, оценке риска и устранении причины данного состояния. Обычно врачи не связывают, возникшие симптомы, маскирующие ТЭЛА, с приемом оральных контрацептивов и не расценивают диагноз немассивной тромбоэмболии легочной артерии как один из возможных. При этом по разным источникам влияние КОК на свертывающую систему довольно значительно и повышает риск развития тромботических осложнений [7–9]. Учитывая это, при назначении препаратов оральной контрацепции любой женщине необходимо оценить базовое состояние гемостаза, риск тромботических осложнений, а также динамику основных параметров сердечно-сосудистой системы. И если у женщины, принимающей КОК, возникает одышка, чувство нехватки воздуха, боли в грудной клетке, в первую очередь необходимо исключить тромботические осложнения. Необходимо провести лабораторное исследование тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, определение уровня D-димера, функциональные обследования (обзорная рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, эхокардиография). Обязательно необходимо учитывать другие предрасполагающие факторы тромбообразования (курение, врожденные или приобретенные нарушения в системе гемостаза). А также необходимо отметить значимость перфузионной сцинтиграфии (при исключении пневмофиброза на рентгенограмме) в диагностике немассивной тромбоэмбо-



лии в амбулаторно-поликлинической практике.

К сожалению, актуальность этой проблемы недооценена, а данные исследования малоспецифичны и могут быть информативны только в комплексе диагностических мероприятий, особенно у женщин, получающих гормональные препараты. Кроме того, необходимо помнить и знать особенности многоликой клинической картины немассивной ТЭЛА, которая может протекать под «маской» различных патологий и оказаться сложной задачей для врача любой специальности. ■

Литература

1. Baillargeon J. P., McClish D. K., Essah P. A., Nestler J. E. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 3863–3870.
2. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: technical report series. Geneva: WHO, 1998.
3. Chan W. S., Ray J., Wai E. K. et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. P. 741–747.
4. Sidney S., Petitti D. B., Soff G. A. et al. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives // Contraception. 2004. Vol. 70. P. 3–10.
5. Тюкалова Л. И., Сотникова Л. С., Павлова И. Б. Осложнения заместительной гормональной терапии у женщин групп риска. Клинические маски немассивной ТЭЛА / Социально значимые аспекты общей медицинской практики. Актуальные вопросы эндокринологии: материалы науч.-практ. конф. Северск, 2014. С. 137–139.
6. Способ клинического определения вероятности немассивной тромбоэмболии легочной артерии у пациенток, принимающих менопаузальную гормональную терапию: пат. 2596056 Рос. Федерация: А61 В5/00. Тюкалова Л. И., Сотникова Л. С., Павлова И. Б., Лаптева Е. В., Гарганеева А. А., Пермякова О. В., Кривоногов Н. Г.; патентообладатели ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. № 2015131859/14; заявл. 30.07.2015; опубл. 27.08.2015, Бюл. № 24.
7. Vanderbroucke J. P., Koster P., Briet E. et al. // Lancet. 1994; 344: 1453–1457.
8. Daly E., Vessey M. P., Hawkins M. M. et al. // Lancet. 1996; 348: 977–980.
9. Jick H., Derby L. E., Myers V. W. et al. // Lancet 1996; 348: 981–983.

Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт?

И. В. Мадянов*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. С. Мадянова**

* ГАУ ДПО Институт усовершенствования врачей МЗ ЧР, Чебоксары

** ООО «Медицинский центр «Айболит М», Чебоксары

Резюме. В статье представлены международные и российские рекомендации по менопаузальной гормонотерапии (МГТ) применительно к деятельности врачей-терапевтов. Подчеркнута важная роль терапевта в определении показаний и противопоказаний к МГТ, продемонстрирована эффективность гормонотерапии в плане профилактики заболеваний, обусловленных дефицитом половых гормонов у женщин.

Ключевые слова: климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, перименопауза, постменопауза, терапевт.

Abstract. The article presents the International and Russian recommendations on menopausal hormone therapy (MHT) in relation to practice of physicians. Important role of the therapist in determining the indications and contraindications for MHT is emphasized, the effectiveness of hormone therapy in prevention of diseases caused by deficiency of sex hormones in women is demonstrated.

Keywords: climacteric syndrome, menopausal hormonal therapy, perimenopause, post-menopause, physician.

Большее трети жизни современной женщины проходит в условиях дефицита половых гормонов, снижение которых начинается уже после 35 и значительно ускоряется после 45 лет. Поэтому первые признаки угасания репродуктивной функции и связанные с ними клинические проявления зачастую дебютируют уже за много лет до менопаузы.

Ассоциированные с климаксом расстройства делают женщину уязвимой по развитию и прогрессированию широкого круга патологических состояний, среди которых есть и заболевания терапевтического профиля: различные соматоформные вегетативные дисфункции (СВД), мышечные и суставные боли, ожирение (ОЖ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, остеопороз (ОП) и ряд других [1, 2].

Семейные врачи, участковые терапевты, как и другие врачи первого контакта, способны сыграть существенную роль как в плане раннего выявления климактерических расстройств у своих пациенток, так и в плане предупреждения медицинских последствий гормонального дефицита в будущем. Поэтому знание клинических особенностей климактерического периода, возможностей их гормональной коррекции имеет для терапевтов большое значение. Особую актуальность эти знания приобретают с учетом увеличения продолжительности жизни женщины, что обуславливает «накопление» в женской популяции заболеваний, в развитии которых дефициту половых гормонов отводится важная роль.

В последние годы отечественная и международная практика обогатилась согласованными руководящими документами, регламентирующими оказание медицинской помощи женщинам в климактерическом периоде. Среди них клинические рекомендации по менопаузальной гормонотерапии (МГТ), утвержденные в 2015 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации [1], рекомендации 2016 г. по здоровью женщин зрелого возраста и МГТ международного обще-

ства по менопаузе (International Menopause Society, IMS) [2, 3] и ряд других [4, 5]. В этих документах есть положения, реализация которых предполагает деятельное участие врачей-терапевтов. Причем их роль представляется значимой на всех этапах пре- и постменопаузы, в том числе при вынесении совместно с другими специалистами (гинекологами, онкологами) показаний и противопоказаний к МГТ, которая зарекомендовала себя в последнее десятилетие как эффективное средство улучшения «качества» жизни женщины в зрелом возрасте [2, 3].

Определения

Климактерий (климакс, климактерический период) — физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Климактерический синдром (КС) — патологическое состояние, возникающее у значительной части женщин (до 80%) в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами [6].

Под менопаузой понимают последнюю менструацию, о наступлении которой достоверно можно судить спустя год после полного прекращения менструальных циклов (МЦ). У европейских женщин менопауза в среднем наступает в возрасте 51 год [2].

Если менопауза возникает до 40 лет, ее считают преждевременной, в 40–45 лет — ранней, в 46–54 года — своевременной, старше 55 лет — поздней [1].

В пределах климактерия наряду с менопаузой традиционно выделяют периоды менопаузального перехода, перименопаузы и постменопаузы.

Менопаузальный переход — характеризуется вариабельностью МЦ, начинается в 40–45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы.

Перименопауза — включает период менопаузального перехода и 1 год после последней самостоятельной менструации.

Постменопауза — период жизни женщины после наступления менопаузы. Некоторые авторы этот период ограничивают определен-

¹ Контактная информация: igo-madyanov@yandex.ru

Таблица 1

Периоды климактерия и стадии старения репродуктивной системы женщины

Периоды		Фазы	Стадии по STRAW+10	Характерные признаки
Репродуктивный (от менархе до переходного периода)		Ранняя	-5	Становление МЦ (циклы нерегулярные или регулярные)
		Расцвета	-4	Регулярный МЦ
		Поздняя	-3b	
				-3a
Переходный (начало примерно в 40–45 лет; конец — в 46–54 года)	Перименопауза (+ 1 год после менопаузы)	Ранняя	-2	Различная длительность МЦ. Разница последовательных МЦ стабильно составляет 7 и более дней
		Поздняя	-1	Аменорея длительностью от 60 и более дней. Вазомоторные симптомы вероятны
		Менопауза	0	Последний МЦ
Постменопауза (от менопаузы до конца жизни)		Ранняя	+1a	Вазомоторные симптомы очень вероятны. Появление урогенитальных нарушений
			+1b	
			+1c	
		Поздняя	+2	Усугубление урогенитальных нарушений. Появление поздних последствий дефицита эстрогенов (ОП, ССЗ и др.)

ными временными рамками. Например, возрастом до 65–69 лет [6] или 10 годами после наступления менопаузы [7] и т. д. Мы придерживаемся мнения, что к периоду постменопаузы следует относить весь отрезок жизни женщины после завершения МЦ, потому что с течением времени «груз» проблем, связанный с дефицитом половых гормонов, будет у них только нарастать. Вместе с тем уместным представляется выделение временных рамок в пределах каждого периода климактерия: ранняя фаза, поздняя фаза.

Периоды климактерия и стадии репродуктивного старения женщины

В последние годы периоды климактерия стали соотносить со стадиями старения репродуктивной системы женщины по шкале STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop+10), разработанной специальной рабочей группой ученых [4] и одобренной экспертными сообществами многих стран.

Согласно шкале STRAW+10, в жизни женщины выделяют 10 стадий, обозначаемых от -5 до +2. Верификация каждой стадии базируется на учете характеристик МЦ (основные критерии), гормональных показателей (подтверждающие критерии) и клинической симптоматики (описательные признаки).

В табл. 1 для удобства восприятия в упрощенном виде представлена обобщенная характеристика периодов климактерия и стадий старения репродуктивной системы женщины в соответствии с общепринятыми критериями и шкалой STRAW+10.

Первые клинические признаки снижения уровня половых гормонов появляются в переходный период, особенно в ее позднюю фазу, когда у женщины вероятны нервно-психические и вегетососудистые нарушения. Наиболее значимые клинические последствия гормонального дефицита «накапливаются» и в полной мере реализуются в постменопаузе. Принято считать, что ее ранняя фаза длится 5 лет, а поздняя — до конца жизни [8].

«Терапевтические» проявления и последствия климактерического синдрома

За снижением содержания половых гормонов в организме женщины формируется шлейф нейровегетативных и обменных нарушений, которые по характеру и времени появления условно делят на ранние (могут дебютировать в переходном периоде и продолжаться несколько лет в постменопаузе), средневременные (возникают спустя 1–3 года после менопаузы) и поздние (проявляются через 5 и более лет после менопаузы) климактерические расстройства [6].

К числу ранних проявлений КС относятся нейровегетативные (вазомоторные), психоэмоциональные нарушения, дислипидемия (ДЛП), к средневременным — урогенитальные расстройства, ухудшение состояния кожи и ее придатков, к числу поздних — ССЗ, постменопаузальный ОП и нейродегенеративные изменения в центральной нервной системе (вплоть до болезни Альцгеймера) [7, 9, 10].

На всех стадиях пери- и постменопаузы у женщины высоковероятно появление симптомов КС, которые могут явиться поводом для ее обращения к терапевту.

На начальных этапах это, наряду с вазомоторными нарушениями (приливами), могут быть многочисленные состояния, трактуемые в рамках СВД. Женщины могут начать предъявлять жалобы на перебои сердца, нестабильность артериального давления (АД), нарушения дыхания, проблемы с кишечником, потливость, плохой сон, что вкупе с повышенной тревожностью обуславливает ее частое обращение к терапевту.

В раннюю фазу постменопаузы к нейровегетативным сдвигам присоединяются урогенитальные расстройства, которые также могут явиться поводом к обращению терапевту из-за воспалительных изменений в моче. Последние могут иметь место как из-за дистрофических изменений в слизистой влагалища и мочевого пузыря, так и вследствие восходящей инфекции, охватывающей чашечно-лоханочную систему почек (пиелит, пиелонефрит).

По мере увеличения «стажа» пребывания женского организма в условиях дефицита половых гормонов начинают манифестировать поздние (обменные) расстройства, среди которых наибольшую медико-социальную значимость имеют ССЗ и ОП. Не проявляя себя клинически в течение многих лет, эти заболевания в последующем могут способствовать повышению заболеваемости и смертности среди женщин [5].

С дефицитом половых гормонов связаны и другие гормональные нарушения, которые вносят свой вклад в общую гамму обменных расстройств климактерия. Так, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, снижение гормона роста, сдвиги в ренин-альдостероновой системе и ряд других нарушений в пре- и постменопаузе делают уязвимой женщину по формированию у нее метаболического синдрома (МС) [11].

Принципы ведения больных с МС в настоящее время хорошо разработаны [12]. Решение многих вопросов, связанных с диагностикой и лечением МС, безусловно, находится в компетенции терапевтов. Компоненты этого синдрома (абдоминальное ОЖ, АГ, ДЛП и гипергликемия) и ассоциированные с ним состояния (неалкогольная жировая болезнь печени,

Сравнительный анализ пероральных, парентеральных и местных (трансдермальных) эстрогенсодержащих лекарственных средств, используемых при МГТ

Средства	Преимущества	Недостатки
Пероральные (таблетки, драже, капсулы)	Благоприятное влияние на липидный профиль плазмы (снижение атерогенности). Позитивное влияние на эндотелий сосудов (повышение синтеза оксида азота, простагличина и др.), что способствует снижению их резистентности	Требуются относительно высокие дозы для достижения эффекта. Снижение всасывания при заболеваниях ЖКТ. Противопоказаны при тяжелых дисфункциях печени, морбидном ОЖ, АД 170/100 мм рт. ст., риске тромбозов, ЖКБ и ГТГ
Парентеральные (накожные пластыри, гели)	Можно применять при болезнях печени, ЖКТ, морбидном ОЖ, АД 170/100 мм рт. ст., риске тромбозов, ЖКБ и ГТГ	Противопоказаны при болезнях кожи (дерматиты, аллергия). При сохранной матке требуют обязательной комбинации с прогестагенами
Местные (вагинальные свечи, мази, капсулы)	Отчетливый регресс симптомов, связанных с урогенитальной атрофией (сухость влагалища, зуд, диспареуния). Может оказывать позитивное влияние при рецидивирующих урогенитальных инфекциях. Не требуют добавления в схему лечения прогестагенов	Лишены системного действия, а потому и многих позитивных эффектов, присущих пероральной и парентеральной МГТ, в том числе направленных на профилактику поздних обменных нарушений

гиперурикемия, атеросклероз и др.) всегда находились и находятся в зоне «интереса» врачей-терапевтов.

Цели и принципы менопаузальной гормонотерапии

Цель МГТ — частично восполнить дефицит половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние больных и обеспечить профилактику поздних обменных нарушений [13]. В результате МГТ должны быть достигнуты два основных эффекта: увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества

Показаниями для назначения МГТ являются [1]:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение ОП;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти;
- преждевременная и ранняя менопауза;
- овариэктомия.

МГТ должна быть строго индивидуализирована и учитывать предпочтения пациентки, ее личные факторы риска (возраст, длительность постменопаузы, риск венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС, ОП и др.), наличие или отсутствие матки. Имеет значение наличие у женщины патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), желчнокаменной болезни (ЖКБ), гипертриглицеридемии (ГТГ). При этом назначения МГТ для облегчения симптомов или профилактики ОП, ИБС должно быть частью общей стратегии, включающей рекомендации относительно образа жизни, диеты, физических занятий, прекращения курения и злоупотребления алкоголя [3].

МГТ изначально была ориентирована на извлечение пользы от восполнения у женщины дефицита эстрогенов. Использование в составе МГТ эстрогенов, близких к натуральным гормонам, возможность гибкого применения различных путей их введения (табл. 2) обеспечили их широкое использование и накопление убедительных данных о благотворном влиянии этого компонента МГТ на организм женщины в периоды пре- и постменопаузы. Однако применение монотерапии эстрогенами для достижения системных эффектов возможно только при удаленной матке, в других случаях требуется обязательное включение в состав МГТ прогестагенов [1, 2].

В некоторых случаях прогестагены могут использоваться в качестве единственного компонента МГТ (например, в фазе менопаузального перехода или перименопаузы для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов), но значительно чаще — в качестве компонента комбинированной (в сочетании с эстрогенами) МГТ. Сочетание эстрогенов с прогестагенами позволя-

ет защищать эндометрий от гиперпластических процессов при интактной матке [1].

Если раньше с прогестагенным компонентом связывали некоторые нежелательные эффекты МГТ — увеличение риска тромбозов, неблагоприятное влияние на липидный профиль плазмы [14], то в настоящее время, благодаря расширению линейки прогестагенов, появилась возможность извлекать от использования этого компонента в составе МГТ дополнительный терапевтический эффект. К примеру, наличие у дроспиренона антиминералокортикоидного действия актуализирует его использование при МГТ у женщин с АГ и абдоминальным ОЖ [15]. Дидрогестерон не снижает протективного действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, что создает преимущество схемам, включающим этот прогестаген в МГТ у женщин с СД и ожирением [16].

Терапевтический аспект положительных эффектов МГТ

Изучение профилей пользы/риска при обобщении результатов многочисленных исследований, посвященных использованию МГТ, продемонстрировало позитивное влияние этого лечения на многочисленные аспекты здоровья женщины зрелого возраста [2], отдельные из них находятся в зоне непосредственного интереса врачей терапевтических специальностей, в том числе участковых терапевтов и врачей общей практики.

Доказательную базу на сегодняшний день имеют следующие положения о МГТ [3]:

- МГТ — наиболее эффективное средство лечения вазомоторных расстройств;
- качество жизни, сексуальная функция и другие, связанные с менопаузой жалобы, такие как боли в суставах и мышцах, изменения настроения и нарушения сна, могут улучшиться на фоне МГТ;
- МГТ эффективна в плане профилактики менопаузального ОП, она показала значительное снижение риска перелома бедра, позвоночника и других переломов в постменопаузе;
- МГТ, включающая только эстрогены (в стандартной дозе), может снизить риск инфаркта миокарда и общую смертность;
- наблюдательные исследования показывают, что МГТ, проводимая у женщин со спонтанной или ятрогенной менопаузой, наступившей до 45 и особенно до 40 лет, связана со снижением риска ССЗ, увеличивает продолжительность жизни и снижает риск деменции;
- МГТ может быть полезной в улучшении настроения у женщин в фазе ранней постменопаузы с депрессивными и/или тревожными расстройствами.

Появляется все больше сведений о таких позитивных свойствах МГТ, как способность предупреждать развитие у жен-

щин СД 2-го типа, абдоминального ОЖ и сдерживать возрастное ухудшение когнитивных способностей [1, 2].

Когда назначать и как долго проводить МГТ?

На основании многочисленных данных, оценивающих соотношение риск/польза при МГТ в различных (по времени начала и продолжительности лечения) группах женщин, была сформирована концепция «окна терапевтических возможностей» [17]. Рекомендуется начинать МГТ в возрасте от 45 до 60 лет (при своевременной менопаузе) и не позднее 10 лет после менопаузы. В этот период МГТ не сопровождается риском сердечно-сосудистых и метаболических нарушений [11].

При преждевременной менопаузе (до 40 лет) можно обсудить вопросы целесообразности применения комбинированных оральных контрацептивов [1].

Женщинам с преждевременной недостаточностью яичников рекомендуется МГТ до среднего возраста наступления менопаузы [17], т. е. до возраста 50–52 года.

Согласно российским рекомендациям [1], средняя продолжительность приема комбинированной гормональной терапии составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами — 7 лет. Тем не менее, в последние годы все чаще обсуждаются вопросы возможности продолжения системной гормональной терапии у женщин, находящихся в поздней постменопаузе [13, 17].

Противопоказания к МГТ

У значительной части российских женщин имеется достаточно сдержанное отношение к МГТ, что обусловлено в немалой степени навязчивым страхом перед гормонами как таковыми [14]. Между тем круг противопоказаний к МГТ включает достаточно ограниченный перечень состояний [1], среди них:

- рак молочной железы и эндометрия;
- острый гепатит, опухоли печени;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоэмболия;
- аллергия к ингредиентам МГТ;
- кожная порфирия.

К числу относительных противопоказаний относят: миому матки, эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и эмболию в анамнезе, семейную ГТГ, ЖКБ, эпилепсию, рак яичников в анамнезе.

В целом доля женщин с КС, которым противопоказана МГТ, достаточно скромна и составляет порядка 16,8% [18].

При беседе с женщинами зрелого возраста в качестве аргумента в пользу МГТ должны приводиться данные, согласно которым своевременно назначенная МГТ не только эффективно купирует менопаузальные симптомы и улучшает качество жизни на данный момент, но и снижает риск развития болезней старения в отдаленной перспективе [19].

Терапевтический спектр обследований перед МГТ

Согласно современным требованиям, перед МГТ женщина должна быть проконсультирована терапевтом и пройти соответствующее обследование [1, 11].

При сборе анамнеза необходимо оценить риск тромбозов (перенесенные в молодом возрасте у себя или ближайших родственников инсульты или инфаркты миокарда, наличие в анамнезе тромбозов и тромбоэмболий, привычного невынашивания беременности, мертворождений, периодов неподвижности более суток в последние 2 недели, а также планирование в ближайшее время хирургической операции). Важно уточнить наличие в анамнезе порфирии, ОП (переломов), ССЗ, патологии ЖКТ, СД, получить представление о вредных привычках (курении, алкоголизме) и образе жизни (физическая активность и питание) женщины.

В обязательном порядке терапевту необходимо оценить индекс массы тела, АД, направить женщину на общий анализ крови и мочи, исследование липидного спектра и определение в крови глюкозы и тиреотропного гормона.

В случае необходимости (при соответствующих подозрениях) терапевт должен назначить ультразвуковое исследование печени, колоноскопию, денситометрию поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, рекомендовать провести анализы крови на печеночные ферменты, гемостазиограмму и D-димер, определить уровень витамина D и направить образцы крови на выявление тромбофилических мутаций [1].

Заключение

Таким образом, МГТ является действенной мерой сохранения здоровья женщин зрелого возраста. Решение о проведении МГТ должно приниматься хорошо информированной женщиной при участии гинеколога и других специалистов, среди которых важная роль отводится терапевту. ■

Литература

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.10.2015 г. № 15–4/10/2–5804.
2. Baber R. J., Panay N., Fenton A. and the IMS Writing Group NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109–150.
3. De Villiers T. J., Hall J. E., Pinkerton J. V., Cerdas Perez S., Rees M., Yang C., Pierroz D. D. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *Climacteric*. 2016; 19: 313–315.
4. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Climacteric*. 2012; 15: 105–114.
5. Чазова И. Е., Сметник В. П., Балан В. Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и в постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // *Практическая медицина*. 2009; 2: 5–18.
6. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011: 1088 (Серия «Национальные руководства»).
7. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013: 752 с.
8. Риз М. и др.: Менопауза / Пер. с англ. под ред. В. П. Сметник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 240 с.
9. Серов В. Н., Прилесская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 528 с.
10. Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М.: Практическая медицина, 2009. 202 с.
11. Мычка В. Б., Толстов С. Н., Прохорова Ю. В., Салов И. А., Верткин А. А. Женщина на амбулаторном приеме: что должен знать терапевт? // *Доктор. Ру*. 2014; 55 (9): 67–75.
12. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации. М.: РМОАГ, 2013. 43 с.
13. Овсянникова Т. В., Куликов Т. В. Индивидуальный выбор менопаузальной гормональной терапии // *Гинекология* 2016; 4: 59–62.
14. Иловайская И. А., Войташевский К. В. Молодильные яблоки XXI столетия. Менопаузальная гормональная терапия: возможность и риски // *Status Praesens*. 2015; 5: 80–86.
15. Баранова Е. И., Большакова О. О., Зазерская И. Е., Юсупова Т. Х. Влияние заместительной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе // *Артериальная гипертензия*. 2015; 4: 372–377.
16. Григорян О. Р. Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2013; 3: 103–108.
17. De Villiers T. J., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *J. Climacteric*. 2013; 16: 316–337.
18. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Ячинская Т. В., Ковалева Т. Д. Менопаузальная гормональная терапия или негормональное лечение: рациональный выбор // *Гинекология*. 2015; 3: 94–39.
19. Юренина С. В., Ильина Л. М., Якушевская О. В. Менопаузальная гормональная терапия в постменопаузе: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе // *Гинекология*. 2016; 1: 24–29.

Состояние молочных желез

после вспомогательных репродуктивных технологий

Л. С. Сотникова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Голубятникова**

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

* ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ, Томск

** КДО ОГАУЗ ОПЦ, Томск

*** ФГБНУ НИИФУРМ им. Е. Д. Гольдберга, Томск

Резюме. Проведено рандомизированное исследование перед и после применения вспомогательных репродуктивных технологий экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с бесплодием трубного происхождения и доброкачественной дисплазией молочных желез. Установлено увеличение количества пациенток с патологией молочных желез после ЭКО.

Ключевые слова: гинекология, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, доброкачественная дисплазия молочной железы.

Abstract. A randomized study of patients before and after in vitro fertilization (IVF) with tubal infertility and benign dysplasia of mammary glands before and after IVF was carried out. The number of patients with benign dysplasia of mammary glands has been increased after IVF.

Keywords: gynecology, infertility, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, benign dysplasia of mammary glands.

В клинической практике вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в течение более 30 лет широко применяются протоколы индукции суперовуляции при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). Однако вопрос о влиянии ВРТ ЭКО на ткань молочных желез до сих пор остается открытым [3, 5]. Современный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) отчасти связан с увеличением распространенности доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ) — N 60.0 по МКБ-10, которая диагностируется у 60–70% женщин с гинекологической патологией. Доказано, что на фоне диффузных форм доброкачественной дисплазии молочных желез частота развития РМЖ встречается в 3–5 раз чаще, чем в популяции, а при узловых формах — в 30–40 раз [1–3, 5, 8]. В свою очередь, одним из факторов риска развития РМЖ является бесплодие. В структуре современных причин женской infertility наибольший удельный вес приходится на трубное бесплодие. При этом наиболее перспективными для преодоления трубного бесплодия (N

97.1) признаны именно вспомогательные репродуктивные технологии, среди которых основное место занимает экстракорпоральное оплодотворение.

В научной литературе имеется достаточное количество зарубежных статей, сообщающих о влиянии вспомогательных репродуктивных технологий на состояние молочных желез (МЖ) [13–18]. В российской научной литературе крайне мало исследований в этом направлении, а именно имеется только две диссертационные работы и в 2012 г. публикация единственного клинического случая рака молочной железы после повторного ВРТ ЭКО [3, 5, 10]. В процессе нашего исследования с целью выявления взаимосвязи между состоянием молочных желез на фоне и после проведения ВРТ ЭКО в поисковой строке базы данных PubMed были использованы следующие варианты запроса: benign diseases of mammary glands, breast cancer, in vitro fertilization, tubal infertility. Всего было найдено 170 статей по данной тематике, в которых были освещены аспекты рисков формирования РМЖ после проведения ВРТ ЭКО. В итоге анализ доступной зарубежной и отечественной литературы не дает однозначного ответа о влиянии вспомогательных репродуктивных технологий экстракорпораль-

ного оплодотворения на повышение патологии МЖ и возможных рисках развития рака молочной железы в будущем. Обращает на себя внимание, что контингенты исследуемых пациенток и дизайны исследований составлены весьма противоречиво, группы сравнения являлись не равноценными, оценивались только отдаленные результаты исследования, а также не дифференцировалась сама патология МЖ. В связи с вышеизложенным на современном этапе активного развития ВРТ научный интерес представляют исследования состояния МЖ и состояние гормонального фона у женщин с бесплодием после неудачной попытки ВРТ ЭКО. Целесообразность настоящего исследования определяет тот факт, что полученные данные помогут разработать эффективные меры профилактики и реабилитации МЖ после ВРТ ЭКО.

Целью настоящего исследования была оценка состояния молочных желез и гормонального статуса у женщин с бесплодием трубного происхождения после неудачной попытки ВРТ ЭКО.

Материалы и методы исследования

На базе Областного перинатального центра (г. Томск) в отделении репродуктивных технологий в процессе спе-

¹ Контактная информация:
sotnikova-larisa@mail.ru

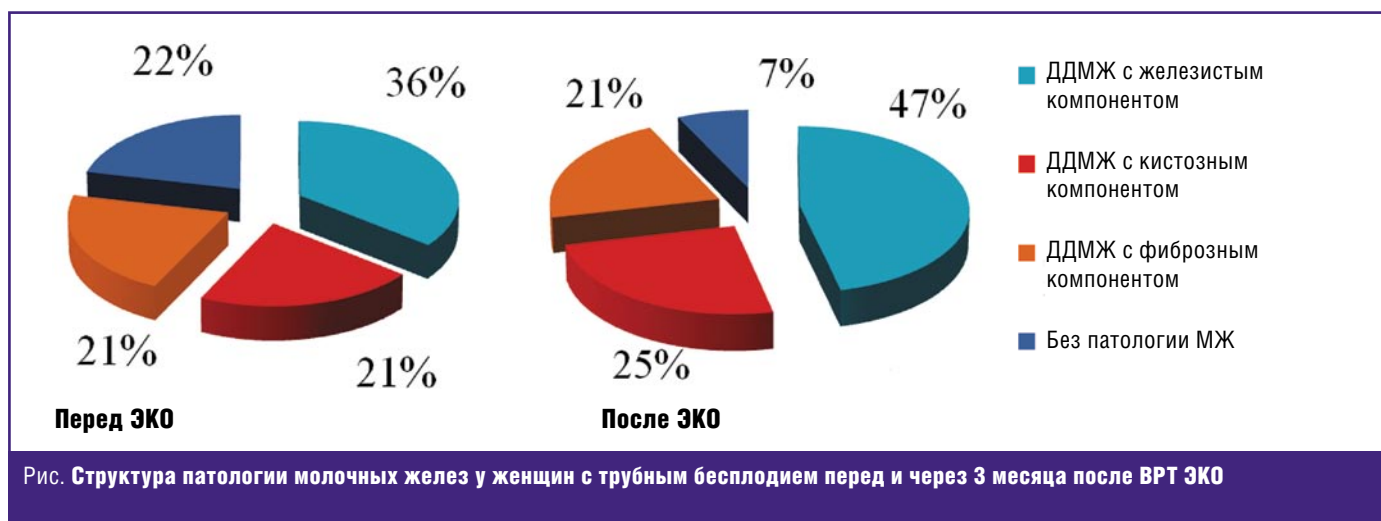


Рис. Структура патологии молочных желез у женщин с трубным бесплодием перед и через 3 месяца после ВРТ ЭКО

специализированного маммологического приема было проведено 5-летнее исследование с обследованием более 1500 женщин с диагнозом «женское бесплодие». Нормативным документом для изучения структуры женского бесплодия явился стандартизированный протокол обследования бесплодной пары, разработанный группой ВОЗ для программы исследований по репродукции человека (протокол № 84914) [19]. Изучены изменения в структуре заболеваемости ДДМЖ до и после применения ВРТ ЭКО с проспективным анализом эхокопических характеристик МЖ и гормонального статуса. Для постановки диагноза ДДМЖ применялась международная классификация BIRATS и клинко-рентгенологическая классификация Н. И. Рожковой (1993) [6, 9]. Критериями включения в исследование являлись: возраст пациенток от 24 до 35 лет; наличие только одного фактора бесплодия — трубного; отсутствие нарушений менструального цикла и эндокринной гинекологической патологии; отсутствие узловых форм ДДМЖ; применение единого протокола стимуляции овуляции; отсутствие эндокринной и соматической патологии. Было рандомизировано 140 пациенток с бесплодием трубного происхождения в сочетании с ДДМЖ или без нее и неудачной попыткой проведения индукции супероуляции в программе ВРТ ЭКО. Основную группу составили 108 пациенток, имеющих в соответствии с международной классификацией BIRADS категорию 2 и диагноз «диффузная доброкачественная дисплазия молочных желез», из них: 50 пациенток имели ДДМЖ с преобладанием железистого, 29 — с преобладанием кистозного и 29 — с преобладанием фиброзного компо-

нента. Контрольная группа включала 32 пациентки с бесплодием трубного происхождения без патологии МЖ. Стимуляция овуляции проводилась рекомбинантными гонадотропинами без предварительной десенсилизации гипофиза. Обследование молочных желез перед применением протокола стимуляции супероуляции и через 3 месяца после неудачной попытки ВРТ ЭКО проводилось с помощью ультразвукового исследования с использованием линейного датчика 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования в первую фазу менструального цикла (5–10 день) на аппарате SONIX (США). Определение уровней гормонов: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, общего тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГА-С), 17-оксипрогестерона, секстероид-связывающего глобулина (СССГ), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3 св.), свободного тироксина (Т4 св.), адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) в сыворотке крови производили в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла с помощью иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирмы Hoffman La Rosh (Франция). Во вторую фазу менструального цикла (20–22 дни) определяли в сыворотке крови уровень прогестерона.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows (2000, версия 6.0) фирмы Statsoft Inc. и пакета программ Microsoft Excel (2006) корпорации Microsoft [4].

Результаты и обсуждение

При анализе контингента пациенток, полностью соответствующих критериям включения в исследование, после неудачной попытки ВРТ ЭКО нами были рандомизированы методом случайного выбора 140 женщин. Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) МЖ показали, что среди этих пациенток перед ВРТ ЭКО без патологии молочных желез было 32 человека (22%), с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента — 50 (36%), с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента — 29 (21%) и с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента — 29 (21%). При обследовании данных пациенток через три месяца после неудачной попытки ВРТ ЭКО отсутствие патологии молочных желез было установлено только у 10 человек (7%), ДДМЖ с преобладанием железистого компонента выявлена у 65 (47%), ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента — у 35 (25%) и ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента — у 30 (21%) пациенток (рис.).

Правильная интерпретация полученных эхокопических данных, а также определение формы ДДМЖ у каждой конкретной пациентки остаются проблемой для специалистов маммологов и врачей ультразвуковой диагностики. Полученные нами при объективном осмотре с применением методов лучевой диагностики данные были автоматически обработаны с помощью предлагаемого диагностического алгоритма (Патент РФ № 2452389 от 10.06.2012 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброзно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией»). Практическая значимость разработанной математической модели не только позволяет просто и объективно диагностировать форму ДДМЖ в любом

Таблица 1

Динамика эхографических показателей пациенток с трубным бесплодием перед и через три месяца после ВРТ ЭКО ($\bar{X} \pm m$)

Показатель, мм	Трубное бесплодие (ТБ) без патологии МЖ (n = 32)		ТБ с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (n = 50)		ТБ с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (n = 29)		ТБ с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n = 29)	
	Перед ЭКО	После ЭКО	Перед ЭКО	После ЭКО	Перед ЭКО	После ЭКО	Перед ЭКО	После ЭКО
Толщина кожных покровов	1,67 ± 0,05	1,72 ± 0,16	1,68 ± 0,06	1,67 ± 0,06	1,64 ± 0,07	1,64 ± 0,06	1,70 ± 0,03	1,70 ± 0,03
Толщина преаммарной клетчатки	6,69 ± 0,97	6,55 ± 0,53	3,87 ± 0,56*	3,46 ± 0,54	5,65 ± 0,57	5,74 ± 0,56	8,32 ± 0,53	8,26 ± 0,54
Толщина фиброгланулярной ткани	10,62 ± 0,55	16,62 ± 0,12 [#]	18,53 ± 0,53*	23,24 ± 0,44 [#]	11,79 ± 0,52	11,70 ± 0,51	10,60 ± 0,56	10,69 ± 0,58
Толщина ретроаммарной клетчатки	6,09 ± 0,43	6,15 ± 0,40	2,37 ± 0,53*	2,24 ± 0,33	4,30 ± 0,42*	4,37 ± 0,41	5,90 ± 0,36	6,03 ± 0,35

Примечание. * Различия между контрольной группой и группами с ДДМЖ перед ЭКО статистически значимы — $p < 0,05$; [#] различия между показателями перед и после ЭКО статистически значимы — $p < 0,05$.

возрасте, но и оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий с позиции доказательной медицины. Показатели лучевых методов исследования были в виде абсолютных значений признаков внесены в предлагаемый алгоритм с последующим пересчетом диагностических коэффициентов. После математической обработки полученных результатов выявилось, что основными значимыми объективными критериями оценки формы ДДМЖ по классификации Н. И. Рожковой (1993) являлись показатели толщины преаммарной клетчатки, фиброгланулярного слоя и ретроаммарной клетчатки [11].

Перед проведением ВРТ ЭКО у пациенток с трубным бесплодием и патологией молочных желез в зависимости от формы ДДМЖ при УЗИ МЖ зарегистрированы следующие значения значимых показателей. При ДДМЖ с преобладанием железистого компонента выявлено повышение толщины фиброгланулярного слоя ($18,53 \pm 0,53$ мм), но уменьшение толщины преаммарной клетчатки ($3,87 \pm 0,56$ мм) и толщины ретроаммарной клетчатки ($2,37 \pm 0,53$ мм), что статистически ($p < 0,05$) отличается от аналогичных показателей группы с трубным бесплодием без патологии МЖ. При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента у 70% пациенток кисты обнаружены в обоих молочных железах, у 30% женщин — в одной из МЖ, средние размеры которых составили 5 [4–7] мм. Также выявлено уменьшение толщины ретроаммарного слоя ($4,30 \pm 0,42$ мм) в сравнении с аналогичным показателем группы без патологии МЖ ($p < 0,05$). У пациенток с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента основным отличием стало резкое повышение эхогенности железистой ткани, наличие перидуктального фиброза и фиброзирование

связок Купера, а статистически значимых различий показателей толщины преаммарной клетчатки, фиброгланулярного слоя и ретроаммарной клетчатки по сравнению с группой без патологии МЖ не выявлено ($p > 0,05$).

Через три месяца после неудачной попытки ВРТ ЭКО при сравнительном УЗИ МЖ выявлено в группе пациенток без патологии МЖ статистически значимое ($p < 0,05$) повышение толщины фиброгланулярного слоя ($16,62 \pm 0,12$ мм). При ДДМЖ с преобладанием железистого компонента также выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение толщины фиброгланулярного слоя ($23,24 \pm 0,44$ мм), чем перед ЭКО. При ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента, в сравнении с показателями в данной группе перед ЭКО, статистически значимых изменений анализируемых показателей не выявлено, но средние размеры кист увеличились и составили 8 [6–9] мм. В 80% случаев кисты обнаружены в обоих МЖ, у 20% женщин — в одной из молочных желез. При ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента показатели толщины преаммарной клетчатки, фиброгланулярного слоя и ретроаммарной клетчатки достоверно не изменились по сравнению с показателями данной группы перед ЭКО ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таким образом, в результате сравнения состояния молочных желез перед и через 3 месяца после неудачной попытки ЭКО, в исследуемой группе женщин с трубным бесплодием выявлено увеличение числа пациенток с патологией молочных желез после неудачной попытки ЭКО. Перераспределение произошло за счет увеличения числа пациенток с ДДМЖ с преобладанием железистого и кистозного компонентов. Полученные данные позволяют гово-

рить, что ВРТ ЭКО оказывает влияние на состояние молочных желез.

Так как изменения в тканях молочных желез при ДДМЖ напрямую зависят от гормональных изменений в организме, нами также было проведено исследование гормонального статуса пациенток с бесплодием трубного происхождения перед и через три месяца после неудачной попытки ВРТ ЭКО. Перед ВРТ ЭКО у пациенток с бесплодием трубного происхождения и патологией молочных желез выявлено более статистически значимое повышение в сыворотке крови уровней ФСГ, ТТГ, эстрадиола и пролактина при всех формах ДДМЖ, чем у пациенток без патологии молочных желез ($p < 0,05$).

Через три месяца после неудачной попытки ВРТ ЭКО у пациенток с бесплодием трубного происхождения без патологии МЖ и с ДДМЖ при сравнении с аналогичными показателями до ВРТ ЭКО выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение в сыворотке крови уровней гормонов: ФСГ, ТТГ, эстрадиола и пролактина (табл. 2). При обследовании уровней гормонов: ЛГ, общего тестостерона, ДГА-С, 17-оксипрогестерона, СССГ, ТЗ св., Т4 св., АКТГ, кортизола, прогестерона и АТ к ТПО статистически значимых отличий от аналогичных показателей у пациенток без и с патологией МЖ, а также до и после проведения ВРТ ЭКО не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение

Принципиальным отличием нашего исследования явились критерии формирования групп и дизайн. Пациентки имели только один фактор бесплодия — трубный, были молодыми женщинами с хорошим овариальным резервом без эндокринной и соматической патологии. Состояние молочных желез оцени-

Таблица 2

Показатели уровней гормонов в сыворотке крови у пациенток с трубным бесплодием перед и через три месяца после ВРТ ЭКО ($\bar{x} \pm m$)

Показатель	Трубное бесплодие (ТБ) без патологии МЖ (n = 32)		ТБ с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента (n = 50)		ТБ с ДДМЖ с преобладанием кистозного компонента (n = 29)		ТБ с ДДМЖ с преобладанием фиброзного компонента (n = 29)	
	Перед ЭКО	После ЭКО	Перед ЭКО	После ЭКО	Перед ЭКО	После ЭКО	Перед ЭКО	После ЭКО
ФСГ, мЕд/л	3,83 ± 0,24	8,55 ± 0,41 [#]	5,21 ± 0,41*	9,32 ± 0,13 [#]	6,23 ± 0,34*	9,92 ± 0,15 [#]	5,93 ± 0,56*	9,67 ± 0,15 [#]
ТТГ, мЕд/л	1,70 ± 0,12	2,07 ± 0,04 [#]	2,32 ± 0,06*	3,36 ± 0,03 [#]	2,79 ± 0,17*	3,30 ± 0,12 [#]	2,54 ± 0,07*	3,18 ± 0,08 [#]
Пролактин, мЕд/л	277,96 ± 15,80	517,54 ± 22,43 [#]	587,00 ± 18,96*	677,45 ± 13,38 [#]	599,55 ± 24,49*	691,90 ± 15,74 [#]	684,13 ± 21,95*	773,00 ± 12,06 [#]
Эстрадиол, нмоль/л	0,33 ± 0,03	0,56 ± 0,05 [#]	0,47 ± 0,04*	0,89 ± 0,08 [#]	2,43 ± 0,05*	0,95 ± 0,05 [#]	0,66 ± 0,17*	0,76 ± 0,06 [#]

Примечание. * Различия между контрольной группой и группами с ДДМЖ перед ЭКО статистически значимы — $p < 0,05$; [#] различия между показателями перед и после ЭКО статистически значимы — $p < 0,05$.

валось до и после неудачной попытки ВРТ ЭКО с использованием единого протокола стимуляции суперовуляции. В результате исследования нами был выявлен факт увеличения числа пациенток с патологией молочных желез через 3 месяца после неудачной попытки ВРТ ЭКО. Анализ структуры ДДМЖ показал, что рост доброкачественной патологии молочных желез произошел за счет форм с преобладанием железистого и кистозного компонентов. Полученные данные подтверждают существующие в мировой литературе предположения о том, что гормональные препараты, применяемые при стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО, оказывают влияние на состояние молочных желез, увеличивая риск развития диффузной доброкачественной дисплазии молочных желез и, весьма вероятно, возможный риск возникновения РМЖ в будущем.

В нашем исследовании при оценке особенностей гормонального статуса у всех пациенток с трубным бесплодием перед и после неудачной попытки ВРТ ЭКО выявлены односторонние изменения показателей основных гормонов, имеющих патогенетическую связь с формированием доброкачественной патологии молочных желез и применяемым препаратом рекомбинантного ФСГ. Полученные данные подтверждают существующие предположения о том, что стимуляция суперовуляции в цикле ВРТ ЭКО, оказывая влияние на репродуктивную систему, значимо повышает в сыворотке крови уровни гормонов ФСГ, ТТГ, эстрадиола и особенно пролактина и эта тенденция сохраняется в течение 3 месяцев после неудачной попытки ВРТ ЭКО. Полученные результаты позволяют судить о возникновении гормонального дисбаланса у пациенток, что и приводит к изменениям в состоянии тканей молочных желез и развитию доброкачественной дисплазии.

Общеизвестно, что пролактин обладает большим количеством биологических действий, чем остальные гипофизарные гормоны в совокупности, а данные ряда исследований позволяют утверждать с высокой степенью вероятности, что повышение концентрации пролактина в крови ассоциируется с риском развития РМЖ [7]. Однако факт роста патологии молочных желез после ВРТ ЭКО за счет увеличения числа пациенток с ДДМЖ с преобладанием железистого компонента имеет хороший прогноз в плане высокой эффективности терапии. Следовательно, в процессе подготовки пациенток к ВРТ ЭКО, а также после неудачной попытки ЭКО требуется не только обязательное обследование молочных желез, но и лечение выявленной доброкачественной патологии. ■

Литература

1. Андреева Е. Н., Хамошина М. Б., Руднева О. Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. 2012. № 1. С. 12–16.
2. Андреева Е. Н., Хамошина М. Б. Гиперпролактинемия и заболевания молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. № 1. С. 3–6.
3. Алибаширова Ф. К. Влияние индукторов овуляции на состояние молочных желез у женщин с различными факторами бесплодия. Автореф. дис. к.м.н. М., 2010. 96 с.
4. Боровиков В. Statistica: Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. СПб: Питер. 2003. 688 с.
5. Зинеева С. С. Влияние стимуляции суперовуляции на состояние молочных желез при использовании экстракорпорального оплодотворения. Автореф. дис. к.м.н. Иркутск, 2007. 102 с.
6. Уве Фишер, Фридеманн Баум. Маммография: 100 клинических случаев / Пер. с англ. под общ. ред. проф. Н. В. Заболотской. М.: МЕДпрессинформ. 2009. 368 с.
7. Подзолкова Н. М., Сумятина Л. В., Мохова Ю. А. Пролактин и молочные железы. Новые данные рандомизированных исследований // Акушерство

- и гинекология. 2015. № 12. С. 46–50.
8. Радзинский В. Е. Молочные железы и гинекологические болезни. М.: Status Praesens, 2013. 314 с.
 9. Рожкова Н. И., Смирнова Н. А., Назаров Н. И. Радиотермометрия молочной железы и факторы, влияющие на ее эффективность // Маммология. 2007. № 3. С. 21–25.
 10. Солопова А. Е., Матхев С., Абдураимов А. Б. и др. Рак молочной железы у женщины после повторного экстракорпорального оплодотворения // REJR. 2012. Т. 2. № 3. С. 93.
 11. Тонких О. С., Сотникова Л. С., Гергет О. М., Удут Е. В. Диагностика диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез // Доктор. Ру. 2015. № 1 (102). С. 17–20.
 12. ЭльАкад Е. В., Сотникова Л. С., Удут Е. В. и др. Состояние гормонального статуса при доброкачественной дисплазии молочных желез // Сибирский медицинский журнал. 2010. № 4–2. Т. 25.
 13. Chunyuan F., Lisa A. DeRoo., Dale P., Sandler, Clarice R. Fertility Drugs and Young-Onset Breast Cancer: Results from the Two Sister Study Journal of the Nation Cancer Institute. 2012. 104 (13): 1021–1027.
 14. Jensen A., Sharif H., Kjaer S. K. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007. Jul. 16 (7): 1400–1407.
 15. Stewart L. M., Holman C. D'A. J., Hart R., Bulsara M. K. et al. In vitro fertilization and breast cancer: is there cause for concern? // Fertility and sterility. 2012. Vol. 98. Issue 2. P. 334–340.
 16. Lerner-Geva L., Keinan-Boker L., Blumstein T. et al. Infertility ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer a historical prospective cohort of Israeli women // Breast Cancer Res Treat. 2006. 100 (2): 201–212.
 17. Pappo I., Lerner-Geva L., Halevy A., Olmer L. et al. The possible association between IVF and breast cancer // Ann Surg Oncol. 2008. 15 (4): 1048–1055.
 18. Salhab M., Al Sarakbi W., Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review // Int J Fertil Womens. Med.: 2005. Nov-Dec. 50 (6): 259–266.
 19. WHO: Special Programme: Human Reproduction // Fertil. Steril. 1987. № 47. P. 964–968.

Особенности фармакотерапии болевого синдрома при вибрационной болезни

С. А. Бабанов, доктор медицинских наук, профессор

Т. А. Азовскова, кандидат медицинских наук, доцент

Н. Е. Лаврентьева¹, кандидат медицинских наук, доцент

ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ, Самара

Резюме. Лечение боли остается одной из наиболее актуальных и трудных задач медицины на протяжении всей истории человечества. Адекватный контроль болевого синдрома — важнейшее условие лечения вибрационной болезни. Для успешного решения этой проблемы необходим дифференцированный подход к фармакотерапии боли в зависимости от ее патофизиологических механизмов.

Ключевые слова: болевой синдром, производственная вибрация, вибрационная болезнь, фармакотерапия, ангиодистонический синдром, полинейропатия, радикулопатия.

Abstract. Pain management remains one of the hardest goals of the medicine throughout the human history. Adequate control of the pain syndrome is the essential feature of curing the vibration disease. Successful solution of this problem requires a differentiated approach to pharmacotherapy of pain, depending on its pathophysiological mechanisms.

Keywords: pain syndrome, industrial vibration, vibration disease, pharmacotherapy, angiodystonic syndrome, polyneuropathy, radiculopathy.

Боль является основной жалобой при вибрационной болезни и характерным проявлением ее основных клинических синдромов: полинейропатии, радикулопатии, дегенеративного поражения суставов, ангиодистонических нарушений, обуславливая снижение качества жизни и трудоспособности.

Современная вибрационная болезнь характеризуется полиморфностью симптоматики с преимущественным вовлечением в патологический процесс сосудистой, нервной и скелетно-мышечной систем. Формирование клинической симптоматики вибрационной болезни зависит от длительности действия и параметров вибрации, сочетания ее с другими вредными производственными факторами (шум, охлаждение, статико-динамические нагрузки) [4].

Производственная вибрация при воздействии на организм человека вызывает сложный комплекс регуляторных расстройств с одновременным или последовательным формированием нейрогуморальных, нейрогормональных и рефлекторных нарушений [1].

В результате нарушения регуляции сосудистого тонуса развиваются расстройства регионарного кровообращения, характеризующиеся специфическими явлениями периферического ангиодистонического синдрома, в том числе с приступами ангиоспазма (синдромом Рейно). Для вибрационной болезни от воздействия общей вибрации характерно развитие не только периферического, но также церебрального ангиодистонического синдрома.

Сосудистые нарушения приводят к изменению трансклаплярного обмена с прогрессированием тканевой гипоксии и развитием в дальнейшем трофических нарушений [1].

Нарушение трофики периферических нервов ведет к демиелинизации, распаду осевых цилиндров и развитию второго наиболее частого синдрома вибрационной болезни — сенсорной полинейропатии. На начальном этапе вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации возможно формирование и мононевропатии верхних конечностей, в первую

очередь, в виде поражения срединного нерва — туннельного синдрома запястного (карпального) канала [4, 10].

По мере прогрессирования патологического процесса сенсорная полинейропатия верхних конечностей от воздействия локальной вибрации может сопровождаться вегетативно-трофическими расстройствами, сочетаться с миофиброзом предплечий и плечевого пояса, артрозом или периартрозом, чаще всего лучезапястных и локтевых суставов [8].

При воздействии общей вибрации полинейропатия верхних и нижних конечностей с сенсорными и, возможно, вегетативно-трофическими расстройствами, по мере прогрессирования патологического процесса, чаще всего сочетается с радикулопатией пояснично-крестцового уровня [6].

Способствует утяжелению течения вибрационной болезни сочетание вибрации с физическими нагрузками и функциональным перенапряжением опорно-двигательного аппарата соответствующей локализации.

Болевой синдром в клинике вибрационной болезни

В зависимости от ведущего этиопатогенетического механизма болевые синдромы подразделяют на ноцицептивные (соматогенные), связанные с повреждением тканей, невропатические (неврогенные), обусловленные первичной дисфункцией или повреждением структур нервной системы, и психогенные, возникающие при расстройствах психики [7].

Клиническая структура болевого синдрома при вибрационной болезни гетерогенна и часто представляет собой сочетание симптомов, отражающих проявления ноцицептивной, невропатической и психогенной боли.

В генезе боли при периферическом ангиодистоническом синдроме основное значение имеет ишемический фактор.

Периферический ангиодистонический синдром проявляется ноющими болями в конечностях, сопровождаясь онемением, повышенной зябкостью, усиливаясь при охлаждении.

Характерны внезапно возникающие приступы «побеления» пальцев, сменяющиеся цианозом, затем гиперемией, сопровождающиеся болевыми ощущениями (синдром Рейно).

¹ Контактная информация: lavrenteva.natalia@yandex.ru

Сенсорную полинейропатию вибрационного генеза характеризует классический невропатический тип боли. Боль ноющего, ломящего характера локализуется в дистальных отделах конечностей, часто сочетается с парестезиями, обычно возникает самопроизвольно, больше выражена по утрам, ночью или после работы. По словам больных, через 10–15 минут после начала работы с виброинструментами боли, как правило, исчезают, самочувствие улучшается (симптом «вработывания»). Интенсивность болей бывает различной (от слабых до резких) и зависит от выраженности заболевания.

Полинейропатия чаще всего сопровождается различными нарушениями поверхностной чувствительности, среди которых выделяют позитивные и негативные сенсорные симптомы.

К позитивным симптомам относятся:

- гипералгезия — интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны иннервации поврежденного участка нервной системы (первичная гипералгезия) либо соседних и даже отдаленных зон (вторичная гипералгезия);
- аллодиния — возникновение болевого ощущения при воздействии неболевых, различных по модальности раздражителей, которые могут быть контактными (тактильная/механическая или температурная аллодиния), вызванными движением (двигательная (кинезиогенная) аллодиния) или дистантными (свет, звук);
- гиперпатия — выраженная реакция на повторные болевые воздействия с сохранением ощущения сильной боли после прекращения болевой стимуляции;
- спонтанные боли или парестезии.

К негативным симптомам относятся:

- гипалгезия/анестезия — снижение/отсутствие ощущения болевой, тактильной, температурной, проприоцептивной (вибрационной) чувствительности [5].

Компрессионно-ишемическая невропатия срединного нерва в области запястья (синдром запястного или карпального канала) сопровождается ночными мучительными распирающими болями и парестезиями (парестетическая брахиалгия) в области кисти, обычно в 1-м, 2-м, 3-м пальцах. Боли могут иррадиировать в предплечье, реже плечо. Из-за подобных ощущений у больных нарушается сон.

Для невропатической боли очень характерны коморбидные расстройства, в частности нарушения сна, эмоциональные расстройства в виде депрессии и тревоги. Известно, что между болью, сном и настроением существуют сложные взаимодействия, нередко эти коморбидные состояния усиливают друг друга [3].

Весьма характерные при воздействии локальной вибрации дегенеративно-дистрофические изменения: костно-мышечной системы в виде остеопороза, миофиброза, периартрозов и артрозов, сопровождаются болью в мышцах и суставах верхних конечностей ноцицептивной природы. Таким образом, усиливается выраженность и усложняется характер болевого синдрома при вибрационной полинейропатии.

Хроническая пояснично-крестцовая радикулопатия от воздействия общей вибрации также характеризуется выраженным болевым синдромом, в основе которого лежит сочетание ноцицептивных и невропатических механизмов. Наиболее часто страдают L_{IV}, L_V, S_I корешки, что определяет специфические особенности клинической симптоматики.

Компрессия корешка L_{IV} проявляется болями по передне-внутренней поверхности бедра, снижением силы и последующей атрофией четырехглавой мышцы бедра, выпадением коленного рефлекса.

Компрессия корешка L_V проявляется болями в пояснице с иррадиацией по наружной поверхности бедра, передне-

наружной поверхности голени, внутренней поверхности стопы и большого пальца. Отмечаются гипотония и гипотрофия большеберцовой мышцы и снижение силы тыльных сгибателей большого пальца.

Наиболее часто диагностируемая компрессия корешка S_I проявляется болями в ягодице с иррадиацией по наружному краю бедра, голени и стопы. Снижается сила трехглавой мышцы голени, нарушается чувствительность в зонах иррадиации боли, угасает ахиллов рефлекс.

Для объективизации болевого синдрома при радикулопатии используют данные электромиографии, для которых характерно урежение частоты и снижение амплитуды потенциалов при максимальном напряжении, появление фасцикуляций при болевой пробе в случае выраженного и умеренного болевого синдрома [9].

Принципы фармакотерапии болевого синдрома при вибрационной болезни

Адекватный контроль болевого синдрома — важнейшее условие лечения вибрационной болезни. Для успешного решения этой проблемы необходим дифференцированный подход к фармакотерапии боли в зависимости от ее патофизиологических механизмов [7].

Основными группами лекарственных средств, применяемых для борьбы с болью при различных синдромах вибрационной болезни, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), анальгетики, миорелаксанты, антидепрессанты, антиконвульсанты, а также сосудистые и десенсибилизирующие препараты.

Применение сосудорасширяющих лекарственных средств способствует уменьшению боли при периферическом ангиодистоническом синдроме вибрационного генеза. Наиболее эффективными препаратами для решения этой задачи являются никотиновая кислота, пентоксифиллин.

Никотиновая кислота — вазодилатирующее, гиполипидемическое лекарственное средство, восполняющее дефицит витамина PP. Оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает микроциркуляцию, повышает фибринолитическую активность крови и уменьшает агрегацию тромбоцитов за счет уменьшения образования тромбосана A₂, обладает антиатерогенными свойствами. Назначается по 0,05–0,1 г внутрь или внутривенно в виде 0,5% раствора по схеме.

Пентоксифиллин (Трентал) — производное ксантина. Механизм его действия связан с ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением цАМФ в клетках гладкой мускулатуры сосудов и форменных элементов крови.

Улучшает реологические свойства крови (текучесть) за счет воздействия на патологически измененную деформируемость эритроцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов и снижая повышенную вязкость крови. Пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения.

Нестероидные противовоспалительные средства — основные средства для купирования ноцицептивной боли умеренной интенсивности. Точкой их приложения являются периферические болевые рецепторы.

Выбор препарата из группы НПВС — сложная задача, при решении которой следует учитывать следующие параметры:

- индивидуальные особенности препарата;
- особенности клинической ситуации (характер и выраженность болевого синдрома, его зависимость от времени суток и нагрузки, предшествующую и сопутствующую терапию, психологические особенности больного);
- безопасность лечения;
- стоимость лечения.

Из препаратов данной группы хорошо зарекомендовали себя диклофенак, который выпускается в форме таблеток по 50 и 100 мг, ректальных свечей и растворов для парентерального введения. Мощным анальгетическим действием обладает препарат кеторолак, который рекомендуется вводить при выраженных болевых синдромах по 30 мг внутримышечно в течение 3–5 суток, а затем переходить на таблетированные формы, назначая по 10 мг 3 раза в день после еды в течение не более 5 суток.

Кроме перечисленных выше можно использовать и другие препараты данной группы: мелоксикам (Мовалис), лорноксикам (Ксефокам), кетопрофен (Кетонал) и другие. Но следует помнить, что большинство НПВС противопоказаны при язвенной болезни, при склонности к кровотечениям. В таких случаях препаратами выбора являются селективные ингибиторы ЦОГ-2, которые не оказывают столь значительного влияния на желудочно-кишечный тракт. К таким препаратам относится целекоксиб (Целебрекс), который следует назначать в дозе 200 мг 3 раза в сутки после еды в течение 7–10 суток.

Применение Мелоксикама в качестве доминирующей альтернативы соответствует Европейским рекомендациям и является экономически обоснованным в рамках страховой медицины у следующих групп больных:

- с высоким риском желудочно-кишечных осложнений;
- в возрасте старше 65 лет;
- страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- принимающих ежедневно низкие дозы Аспирина для профилактики сердечно-сосудистых катастроф;
- нуждающихся в длительном или постоянном приеме стандартных НПВС;
- сочетающих прием различных лекарственных средств;
- больных с сочетанием сердечно-сосудистой, почечной, печеночной патологий, сахарного диабета.

Мелоксикам в терапевтических концентрациях замедляет апоптоз хондроцитов, подавляет синтез матричных металлопротеиназ, стимулирует синтез протеогликанов гиалинового хряща.

Для усиления обезболивающего действия необходимо сочетание НПВС и антигистаминных средств (Тавегил, Диазолин и другие).

Альтернативой НПВС в лечении пациентов с хроническим болевым синдромом является изготовленный по уникальной технологии на основе лекарственных растений (два экстракта имбиря) препарат Зинаксин, обладающий противовоспалительным, обезболивающим и хондропротекторным свойствами без побочных эффектов, присущих НПВС. Зинаксин применяют внутрь по 1 капсуле 2 раза в день во время приема пищи.

При радикулярной боли патогенетически оправдано применение препарата флупиртин (Катадолон), являющегося селективным активатором нейрональных калиевых каналов.

По своим фармакологическим эффектам препарат представляет собой неопиоидный анальгетик центрального действия, не вызывающий зависимости и привыкания, кроме того, он оказывает миорелаксирующее и нейропротекторное действие. Применяется флупиртин по 100 мг (1 капсула) 3–4 раза в сутки.

Достижение миорелаксирующего эффекта является важнейшим условием купирования боли при радикулопатии. Основными представителями миорелаксантов являются препараты Мидокалм, Баклофен и Сирдалуд.

Баклофен — агонист ГАМК-рецепторов, угнетает моно- и полисинаптические спинальные рефлексy, что приводит к снижению мышечного напряжения и обезболивающему эффекту. Начальная доза — 5 мг 2 раза в сутки после еды, затем дозу повышают каждые 5–7 дней до достижения эффекта;

максимальная суточная доза — 25 мг 4 раза в день. Отменять следует постепенно (у предрасположенных лиц возможно появление галлюцинаций, судорожных припадков).

Тизанидин (Сирдалуд, Тизанил) — агонист α_2 -адренорецепторов, действует в основном на уровне спинного мозга, снижая выброс возбуждающих аминокислот из вставочных нейронов и избирательно подавляя полисинаптические механизмы, отвечающие за мышечный гипертонус. При болезненных мышечных спазмах назначается по 2 мг 3 раза в день с увеличением дозы при недостаточном эффекте до 8–12 мг/сут (в 3 приема). Максимальная доза — 36 мг/сут.

Толперизон (Мидокалм) — миорелаксант центрального действия. Тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексy. Снижает избыточное поступление Na^+ в клетку, блокируя потенциал-зависимые натриевые каналы, снижая тем самым патологически повышенную импульсацию и уменьшая выраженность боли. Тормозит выделение медиаторов путем торможения поступления Ca^{2+} в синапсы. Обладает местноанестезирующим действием. Усиливает периферический кровоток. В развитии этого эффекта играет роль слабый спазмолитический и адреноблокирующий эффект, который позволяет дополнительно бороться с болью.

Применяется внутрь в начальной дозе 50 мг 2 раза в день, максимальная доза — 150 мг 3 раза в день, внутримышечно — 100 мг 2 раза или внутривенно капельно — 100 мг 1 раз в день.

Адекватный контроль болевого синдрома при полинейропатии является непростой задачей, так как невропатическая боль, в отличие от ноцицептивной, плохо поддается лечению обычными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами.

Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) препаратами выбора при лечении невропатических болевых синдромов являются антиконвульсанты и антидепрессанты, а в некоторых ситуациях — местные анестетики и опиоидные анальгетики.

Антидепрессанты оказывают умеренный эффект при хронической боли любого происхождения, но особенно важное место занимают в лечении невропатической боли.

Предполагают, что противоболевой эффект антидепрессантов связан с усилением активности норадренергических и в меньшей степени серотонинергических систем, оказывающих тормозящее влияние на проведение болевых импульсов по ноцицептивным путям в центральной нервной системе.

Противоболевой эффект обычно развивается быстрее, чем антидепрессивный, часто проявляется в значительно более низких дозах.

Трициклические антидепрессанты обладают наиболее высокой противоболевой активностью и относятся к препаратам первого выбора при невропатической боли.

Наиболее широко применяют amitриптилин и имипрамин (Мелипрамин).

Amitриптилин вначале обычно назначают в дозе 10 мг на ночь, затем дозу постепенно увеличивают на 10–25 мг каждые 7 дней до достижения эффекта (максимально до 150 мг/сут). Суточную дозу принимают однократно на ночь или распределяют на 2–3 приема. Хотя amitриптилин оказывается эффективным примерно у 70% больных с невропатической болью, излишний седативный эффект, выраженное антихолинергическое действие (сухость во рту, запоры, задержка мочи и т.д.), неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему (гипотензия,

Таблица		
Лечение болевого синдрома при полинейропатиях		
Группа	Препараты	Суточная доза, мг
Антиконвульсанты	Габапентин	900–3600
	Карбамазепин	200–800
	Ламотриджин	200–400
	Клоназепам	1–6
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	25–150
	Имипрамин	25–250
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин	20–40
	Циталопрам	20–40
	Сертралин	50–200
	Флуоксетин	20–40
	Флувоксамин	50–100
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина	Венлафаксин	37,5–150
Опиоидные анальгетики	Трамадол	50–400

тахикардия) ограничивают применение препарата. Имипрамин оказывает менее выраженное седативное действие.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): сертралин (Золофт), циталопрам (Ципрамил), эсциталопрам (Селектра), флуоксетин (Прозак), флувоксамин (Феварин), пароксетин (Паксил) — вызывают меньше побочных эффектов, но оказывают и менее отчетливый противоболевой эффект, что, возможно, объясняется отсутствием прямого влияния на норадренергическую передачу. СИОЗС показаны главным образом в тех случаях, когда боль связана с депрессией, а больной плохо переносит трициклические антидепрессанты.

Механизм действия антиконвульсантов при невропатической боли остается неясным. Возможно, он связан с торможением эктопической генерации нервных импульсов в частично поврежденных нервных волокнах. По данным контролируемых исследований, антиконвульсанты уменьшают интенсивность болевых ощущений не менее чем наполовину более чем у 50% пациентов с невропатической болью.

Из антиконвульсантов в клинической практике чаще всего применяют габапентин (Нейронтин), прегабалин (Лирика) и карбамазепин (Финлепсин). Габапентин — структурный аналог ГАМК, однако механизм его действия объясняется взаимодействием препарата с альфа2-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов. Это приводит к уменьшению выделения таких медиаторов, как глутамат и субстанция Р, и торможению прохождения ноцицептивной импульсации на уровне спинного мозга.

Начальная доза габапентина — 100–300 мг на ночь. Затем суточную дозу постепенно увеличивают каждые 3–5 дней на 100–300 мг, переходя на трехкратный прием. Средняя эффективная доза составляет 1800 мг/сут (600 мг 3 раза в день). Максимальная доза составляет 3600 мг/сут (1200 мг 3 раза в день). Титрование дозы габапентина может длиться от 2 до 8 недель. Прежде чем делать вывод о неэффективности препарата, его максимально переносимую дозу следует принимать 1–2 недели. Помимо уменьшения болевого синдрома препарат может способствовать нормализации ночного сна, однако у некоторых пациентов возможно развитие нежелательной сонливости, поэтому большую часть дозы рекомендуется назначать на ночь.

Из опиоидных анальгетиков для купирования невропатических болей широко применяется синтетический препарат — трамадола гидрохлорид (Трамал). Его обезболивающий эффект имеет двойной механизм действия.

Часть молекул трамадола активирует противоболевые μ -опиоидные рецепторы. Вторая часть молекул трамадола одновременно активирует неопиоидные противоболевые системы (ингибирует обратный захват серотонина или норадреналина в нервных синапсах). Именно синергизм двух механизмов действия трамадола определяет его высокую эффективность.

Лечение начинают с дозы 50 мг на ночь (или 25 мг 2 раза в день), спустя 5–7 дней дозу увеличивают до 100 мг/сут, переходя на двукратный прием препарата. При необходимости дозу повышают до 100 мг 2–4 раза в день (максимальная доза 400 мг/сут).

Хотя риск лекарственной зависимости у трамадола ниже, чем у других опиоидов, тем не менее, при длительном приеме подобная опасность существует.

Местные анестетики, такие как лидокаин, наряду с антиконвульсантами относятся к препаратам, стабилизирующим клеточные мембраны. Механизм действия препаратов этого класса опосредован блокадой натриевых каналов, связан с подавлением эктопической спонтанной генерации импульсов в поврежденных нервных волокнах и блокадой несинаптической передачи возбуждения с одного волокна на другое.

Удобны в применении кожные пластыри с 5% лидокаином (одномоментно наклеивают от 1 до 3 пластырей не более чем на 12 часов в сутки).

Рекомендуемые дозы препаратов, применяемых для купирования невропатической боли, представлены в табл.

Хотя число одновременно принимаемых пациентом лекарственных средств следует максимально ограничить, в ряде случаев при невропатической боли целесообразна комбинация двух и более средств с различным механизмом действия.

Хроническая невропатическая боль часто сопровождается аффективными проявлениями и нарушениями сна, взаимодействие которых образует своего рода порочный круг. В связи с этим при лечении боли следует уделять особое внимание нормализации сна и аффективного статуса пациентов.

Важное значение при лечении полинейропатии имеет применение патогенетической терапии (витаминов, антиоксидантов, нейротропиков, антихолинэстеразных лекарственных средств), что способствует не только восстановлению функции пораженных нервов, но и уменьшению болевого синдрома. ■

Литература

1. Артамонова В. Г., Мухин Н. А. Профессиональные болезни. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина. 2004. 480 с.
2. Измеров Н. Ф., Бухтияров И. В., Прокопенко Л. В. Вопросы профессиональной заболеваемости: ретроспектива и современность / Материалы XI Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье», Москва, 27–29 ноября 2012. 36 с.
3. Жулев Н. М. Невропатии. СПб: СПбМАПО, 2005. 416 с.
4. Лагутина Г. Н., Прокопенко Л. В., Рудакова И. Е. Вибрационная болезнь в условиях современности / Материалы II Всероссийского съезда врачей-профпатологов. Ростов-на-Дону, 2006. С. 186–188.
5. Левин О. С. Полинейропатии. М.: Мед. информ. агентство, 2005. 496 с.
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».
7. Шухов В. С. Боль. Клинические рекомендации по ведению больных с различными болевыми синдромами // РМЖ. 2004. Т. 12, № 7. С. 437.
8. Яньшина Е. Н. Профессиональные вегетативно-сенсорные полинейропатии рук от воздействия локальной вибрации и физического напряжения у рабочих в условиях современного производства. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2005. 90 с.
9. Magy L., Galloudec G. et al. // J. Peripher. Nerv. Syst. 2005. Vol. 10, № 3. P. 329–337.
10. Leger J. M., Behin A. Multifocal motor neuropathy // Curr. Opin. Neurol. 2005. Vol. 18, № 5. P. 567–573.

Изучение экологической патологии как потенциальная возможность улучшения терапевтической практики

В. В. Пьянников¹, кандидат медицинских наук
Г. И. Нечаева, доктор медицинских наук, профессор
ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. Атеросклероз, метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени занимают ведущие места в списке заболеваний современного человека. Их развитие зависит от многих факторов, и одним из них является окружающая среда, а именно экологическое состояние мест проживания и работы человека.

Ключевые слова: атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, экологическая патология.

Abstract. Atherosclerosis, metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease are in the leading positions among diseases of a modern human. Their development depends on many factors, and one of them is environment, that is, ecological condition of human inhabitance and working.

Keywords: Atherosclerosis, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, ecopathology.

С конца XX века и по настоящее время в индустриально развитых странах, в том числе и в России, ведущей причиной смертности населения стали неинфекционные заболевания, доля которых составляет около 90%. Наиболее значимыми причинами смерти являются сердечно-сосудистые (ССЗ) и онкологические заболевания (ОЗ), а также внешние причины [1]. Свою роль в этом играет образ жизни человека, его индивидуальные привычки и генетическая предрасположенность, а также различные факторы внешней среды. По современным представлениям, если оценивать удельный вес этиологических факторов неинфекционной природы, приняв их совокупность за 100%, то ведущее значение имеет нездоровый образ жизни (49–53%). Вторыми по значимости являются генетически детерминированные этиологические факторы (18–22%). Факторы загрязненной окружающей среды представляются третьими по значимости (18–20%), и только четвертое место занимают медицинские этиологические факторы в виде несвоевременности/низкого качества медицинской помощи и проч. (8–10%) [1].

Можно утверждать, что значительная часть болезней современного общества (т.е. «болезней цивилизации») является почти прямым следствием экологической патологии. Экологическая патология (экопатология) (ЭП) — это общепатологические изменения в клетках органов и тканях под влиянием стимулов окружающей среды, измененной человеком [2]. Доказано, что влияние неблагоприятных факторов внешней и производственной среды приводит к более раннему и интенсивному развитию атеросклероза [3, 4], ишемической болезни сердца (ИБС) [5], с более неблагоприятными исходами [3, 5], неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [6, 7]. Интенсивное изучение роли ЭП как независимого фактора риска ССЗ отразилось в появлении термина «environmental cardiovascular disease» в зарубежной литературе конца XX — начала XXI века, под которым понимают ССЗ, обусловленные факторами окружаю-

щей среды, а ряд исследователей предлагает выделить НАЖБП, ассоциированную с воздействием факторов внешней среды и ксенобиотиков, в отдельную нозологическую форму [8]. При этом необходимо отметить, что, несмотря на интенсивное изучение влияния внешней среды на развитие различных болезней, в доступной нам литературе зарубежными авторами ни разу не было предпринято ни одной попытки систематизировать имеющиеся знания в виде какой-либо классификации.

Изучение советскими и в последующем российскими учеными ЭП и ее влияния на организм человека началось гораздо раньше [2, 9], но публикации носят единичный характер и появляются раз в несколько лет [5, 9, 10]. Это не свидетельствует о неактуальности проблемы окружающей среды для населения России. Влияние ЭП можно продемонстрировать на популяционном уровне. Начиная с 90-х годов прошлого века развитие частоты сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС и связанных с ними исходов, неуклонно растет [1]. Наиболее отрицательная динамика в виде увеличения смертности и снижения средней ожидаемой продолжительности жизни наблюдается в наиболее промышленно развитых регионах с наибольшим потенциальным развитием ЭП [11].

Проблема ЭП в настоящее время достаточно малоизучена, данные о ней крайне разрозненны, предыдущие исследования в подавляющем большинстве основывались на изучении профессиональной патологии и эндемических заболеваний. Изучение ЭП в свете данных разделов медицины представляется нам искусственно зауженным, поскольку и профессиональные и эндемические заболевания представляют собой следствие экстремальных острых и/или хронических воздействий среды на организм человека и, следовательно, являются только частью огромной популяционной проблемы. В то же время большинство факторов урбанистической среды воздействуют на человеческий организм в относительно допустимых пределах, постепенно формируя донозологические состояния, которые приводят к ухудшению здоровья населения и увеличивают количество неблагоприятных исходов, несмотря на все более совершенную терапевтическую помощь.

¹ Контактная информация: pyannikov@rambler.ru

В качестве примера нам бы хотелось привести следующую цепочку взаимодействий факторов окружающей среды и человеческого организма. Летучие органические вещества (ацетон и продукты кетонного ряда, бензол, формальдегид и проч.) и фталаты (компоненты различных пластмасс), являющиеся широко распространенной составляющей среды проживания, тесно связаны с развитием гиперлипидемии, атеросклероза, риском ССЗ и таких неблагоприятных исходов, как инфаркт миокарда [3–5]. В то же время повышение уровня летучих органических веществ в организме человека способствует развитию НАЖБП [16]. НАЖБП может приводить как к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени, так и к повышению риска ССЗ, сахарного диабета 2-го типа [17, 18]. Являясь частью метаболического синдрома, НАЖБП/НАСГ имеет в своем патогенезе целый ряд биохимических изменений, тесно связанных с нарушением способности гепатоцитов к метаболизму ксенобиотиков. Следовательно, перманентное воздействие вредных факторов постепенно приводит к нарушению функции печени, что становится отправной точкой для множественных метаболических нарушений и началом трансформации донозологических состояний в те или иные нозологические формы «болезней цивилизации».

Данная проблема лежит по большей части в терапевтической плоскости, поскольку подразумевает выделение групп риска, страдающих от экологических условий, для проведения превентивных воздействий по строго определенным лечебным схемам с позиций доказательной медицины. Подобная практика позволит воздействовать на патологические процессы в доклинические периоды болезни, когда выявляемость и обращаемость по поводу данных заболеваний в учреждения здравоохранения крайне низка. Проведение обоснованных превентивных комплексных программ приведет к снижению неблагоприятного воздействия на человеческий организм техногенных воздействий окружающей среды, к снижению смертности, связанной с «болезнями цивилизации», позволит продлить среднюю продолжительность жизни, что представляется важным как для каждого отдельного человека, так и для общества в целом.

В 1996 году Д. Д. Зербино была предложена одна из первых классификаций ЭП [2].

Экологическая патология: основные источники физических и химических стимулов (рабочая номенклатура по Д. Д. Зербино, 1996)

I. ЭП бытовая:

- в жилых помещениях (детергенты, лаки, краски, дезодоранты, парфюмерия, пластмассы);
- гаражи (бензин, масла, лаки, краски);
- в садах (пестициды, удобрения).

II. ЭП профессиональная.

III. ЭП парaproфессиональная.

IV. ЭП «урбанистического» генеза:

- окись углерода, тетраэтилсвинец, бензопирен, котельные.

V. ЭП радиационного генеза:

- испытание атомных и водородных бомб;
- аварии на АЭС;
- аварии приборов;
- зоны добычи урана.

VI. ЭП геохимическая:

- миграция природных элементов.

VII. ЭП «соседствующего» генеза:

- проживание рядом с заводами, химическими комбинатами, открытыми разработками.

VIII. ЭП, связанная с антропогенными изменениями климата:

- фотохимический смог;
- озоновые дыры.

IX. ЭП, обусловленная влиянием электромагнитных полей.

X. ЭП под влиянием ультрафиолетового и лазерного излучения.

Данная классификация имеет несомненную ценность, так как представляет собой попытку объединить и систематизировать факторы экзогенного воздействия на человеческую популяцию в едином понимании для клинической фундаментальной медицины и биологии. Однако данная номенклатура на сегодняшний день имеет целый ряд недостатков. Так, в отдельные разделы вынесены фотохимический смог, представляющий, по мнению автора, ЭП, связанную с изменениями климата, и ЭП урбанистического генеза, хотя фотохимический смог давно уже является частью урбанистических воздействий [13]. Озоновые дыры согласно данной классификации имеют самостоятельное воздействие, в то время как достоверно установлено, что воздействие озоновых дыр связано в первую очередь с усилением солнечного излучения в ультрафиолетовом спектре В (UVB) [20] и является практически прямым радиационным воздействием и, следовательно, должно относиться к ЭП, опосредованной воздействиями того или иного вида излучения. В представленной номенклатуре ЭП, обусловленная воздействием ультрафиолетового излучения, электромагнитных полей, и ЭП радиационного генеза представлены как совершенно разные явления, несмотря на общую их природу [14, 15]. Бытовая ЭП сведена к примерам того, какие помещения бывают в быту и что в них встречается. Таким образом, использование данной номенклатуры крайне затруднительно и маловероятно как для научной, так и для практической деятельности.

В литературе представлена еще одна классификация факторов экзогенного воздействия на человеческую популяцию, основанная на их делении в зависимости от источника поступления химических элементов и их соединений [2]:

- 1) группа химических болезней, возникающих под влиянием антропогенного загрязнения окружающей среды, — профессиональные, бытовые и урбанистические химические воздействия;
- 2) природные (геохимические) химические болезни;
- 3) болезни, не связанные с загрязнением окружающей среды, а носящие чисто индивидуальный характер (подразумевается собственное введение в организм веществ, являющихся ксенобиотическими), — курение, злоупотребление алкоголем, наркомании, токсикомании;
- 4) ятрогенные химические болезни (по большей части подразумеваются так называемые «лекарственные болезни»).

Данная классификация является еще более условной, поскольку объединяет все заболевания в одну когорту, несмотря на то, что курение и злоупотребление алкоголем имеют отношение в первую очередь к отдельным лицам и преимущественно зависят от индивидуального поведения человека. В то время как ЭП представляет собой совокупность воздействий, по большей части не зависящих от поведения индивидуума. Кроме того, в ней не учитываются различные лучевые воздействия на организм человека, которым он подвергается в повседневной жизни и в тех или иных техногенных ситуациях. Представленная классификация не проясняет, какие воздействия считать бытовыми, а какие урбанистическими, что можно также отнести к ее недостаткам.

Занимаясь данной проблемой и оценив все разновидности воздействий на организм, мы посчитали возможным представить для обсуждения следующую классификацию ЭП (табл.).

Экологическая патология: основные источники физических и химических стимулов

Класс экопатологии	Подкласс экопатологии	Пример места воздействия/источника воздействия	Пример конкретного повреждающего фактора/механизма повреждения	Виды и объекты воздействий
1. ЭП, ассоциированная с бытовыми воздействиями	а) в жилых помещениях	I. Дeterгенты, лаки, краски, дезодоранты, парфюмерия, пластмассы и т. д. II. Изоляционные материалы из пенистых синтетических смол; клеи; древесно-волоконные (ДВП) и древесно-стружечные (ДСП) плиты и т. п.	I. Фталаты (эфирные фталевой кислоты), входящие в состав упаковочной тары, пластмасс, косметики и проч. II. Формальдегид	I. Рак молочной железы, ожирение, инсулинорезистентность II. Аллергические реакции (кожные высыпания и другие аллергические реакции; потенциальный триггер бронхиальной астмы у взрослых; независимый фактор формирования бронхиальной астмы у детей), рак носоглотки, рак легкого, лейкозы
	б) в нежилых помещениях хозяйственно-бытового назначения	Масла, лаки, краски и т. д.	Бензол, ПВХ (поливинилхлорид)	Повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ангиосаркомы
	с) на ограниченных открытых площадках хозяйственно-бытового назначения	Пестициды, удобрения и т. д.	I. Мирекс (хлорорганический пестицид) II. Диазинон, карбофос (фосфорорганические пестициды)	I. Гепатомегалия (в части случаев сочетанная со спленомегалией) с наличием (либо без) изолированного повышения значений щелочной фосфатазы. По данным патогистологического исследования ткани печени — слабая пролиферация купферовских клеток, внутриклеточно в гепатоцитах отложения липофусцина, пролиферация гладкого эндоплазматического ретикулума; кожные аллергические реакции в виде эритематозных макулопапулярных высыпаний II. При хроническом воздействии в различных концентрациях, в т. ч. не превышающих допустимых значений, у женщин повышается риск рака молочной железы (в 1,2 раза), риск рака щитовидной железы (в 2,04 раза), рака яичников (в 1,87 раза)
2. ЭП, ассоциированная с воздействиями в процессе профессиональной деятельности	а) вследствие непосредственного исполнения рабочих обязанностей	Профессиональные болезни	Воздействие промышленной пыли (кварцевая пыль/диоксид кремния, угольная пыль, силикаты смешанного химического состава, бериллиевые пыль и/или дым)	Силикоз, антракоз, асбестоз, бериллиоз и другие и, как следствие, легочный фиброз легочной ткани и/или плевры, легочное сердце, мезотелиомы брюшины или плевры, рак легкого
	б) вследствие посторонних воздействий, не связанных с исполнением рабочих обязанностей	I. Мобильная и радиосвязь, СВЧ-печи II. Электротехническое оборудование (конденсаторы, трансформаторы и др.)	I. Электромагнитное излучение II. Полихлорированные дифенилы (полихлорированные бифенилы) (ПХД, ПХБ)	I. Аритмии (замедление предсердно-желудочковой проводимости, предсердные и желудочковые экстрасистолы, блокады ПНПГ, снижение вольтажа зубцов R и T по данным ЭКГ, артериальная гипотензия), глиомы, глиобластомы II. Аутоиммунные заболевания (вероятно, в качестве триггера), гипотиреоз, повышение риска сахарного диабета 2-го типа, «химический» СПИД (резкое угнетение иммунитета в отсутствие видимых причин)
3. ЭП, ассоциированная с урбанистическими воздействиями	а) вследствие общих урбанистических воздействий данной местности/населенного пункта	I. Фотохимический смог II. Транспортный смог III. Угольный смог	I. Оксиды азота, перекиси нитратов, летучие органические вещества (ацетон и продукты кетонного ряда, бензол, формальдегид), тропосферный озон II. Оксиды азота, оксиды серы, Оксиды углерода (СО и СО ₂), в первую очередь связанные с выхлопными газами дизельных транспортных средств III. Оксиды углерода (СО и СО ₂), ароматические углеводороды	I. Аллергические реакции (кожные высыпания и другие аллергические реакции; потенциальный триггер бронхиальной астмы у взрослых; независимый фактор формирования бронхиальной астмы у детей), рак носоглотки, рак легкого, лейкозы, злокачественные новообразования кожи, более раннее развитие НАЖБП/НАСГ, атеросклероза, ИБС и инфаркта миокарда II. Рак легкого, рак мочевого пузыря, повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ, более раннее развитие ИБС и инфаркта миокарда III. Обострение хронических обструктивных болезней легких (преимущественно астмы и ХОБЛ), увеличение частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в отдаленном периоде развитие злокачественных новообразований, повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ

Таблица

Экологическая патология: основные источники физических и химических стимулов (продолжение)

Класс экопатологии	Подкласс экопатологии	Пример места воздействия/источника воздействия	Пример конкретного повреждающего фактора/механизма повреждения	Виды и объекты воздействий
	б) Вследствие непосредственного воздействия близлежащих/локальных предприятий	Проживание рядом с заводами, химическими комбинатами, открытыми разработками, котельными и т. д.	I. Формальдегид II. Бензол, ПВХ (поливинилхлорид) III. Оксиды углерода (CO и CO ₂), ароматические углеводороды	I. Аллергические реакции (кожные высыпания и другие аллергические реакции; потенциальный триггер бронхиальной астмы у взрослых; независимый фактор формирования бронхиальной астмы у детей), рак носоглотки, рак легкого, лейкозы II. Повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ, ГЦК, ангиосаркомы III. Обострение хронических обструктивных болезней легких (преимущественно астмы и ХОБЛ), увеличение частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в отдаленном периоде развитие злокачественных новообразований, повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ
	с) вследствие воздействия продуктов техногенных/антропогенных катастроф	Торфяные пожары, аварии на предприятиях и проч.	Оксиды углерода (CO и CO ₂), ароматические углеводороды	Обострение хронических обструктивных болезней легких (преимущественно астмы и ХОБЛ), увеличение частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в отдаленном периоде развитие злокачественных новообразований, повышение риска и/или раннее развитие гиперхолестеринемии и атеросклероза, НАЖБП/НАСГ
4. ЭП, ассоциированная с воздействиями радиационного, ультрафиолетового и лазерного излучения, а также электромагнитных полей	а) вследствие воздействия, связанного с техногенными/антропогенными авариями и катастрофами	Аварии на АЭС, аварии приборов, «грязные» бомбы при терактах	Выброс и накопление радиоактивных изотопов йода-131, стронция-90 и цезия-137	Рак щитовидной железы, диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), гиперпаратиреоз, саркомы костной ткани, лейкозы
	б) вследствие закономерного попадания ионизирующей радиации с полигонов испытаний ядерных объектов	Испытание атомного, водородного и термоядерного оружия тактического и стратегического назначения	Выброс и накопление радиоактивных изотопов стронция-90 и цезия-137	Саркомы костной ткани и злокачественные новообразования в тканях вблизи костной ткани, лейкозы
	с) вследствие проживания в районе разработок радиоактивных ископаемых	Зоны добычи урана	Побочные продукты добычи радиоактивных руд (радон, изотопы радия)	Повышение частоты развития злокачественных новообразований легких на 50% (преимущественно за счет рака легкого)
	д) вследствие постоянного избыточного воздействия излучения на рабочем месте	I. Радиолокационные установки, установки с высоким электромагнитным фоном, СВЧ-установки II. Экспериментальные работы с радиоактивными материалами и установками	I. Электромагнитное излучение II. Гамма-излучение	I. Аритмии (замедление предсердно-желудочковой проводимости, предсердные и желудочковые экстрасистолы, блокады ПНПГ, снижение вольтажа зубцов R и T по данным ЭКГ, артериальная гипотензия), глиомы, глиобластомы II. Развитие злокачественных новообразований вследствие мутагенного эффекта гамма-излучения; хроническая лучевая болезнь
	е) вследствие частого воздействия в быту и на рабочем месте доз излучения, не являющихся опасными	Мобильная и радиосвязь, СВЧ-печи	Электромагнитное излучение	Аритмии (замедление предсердно-желудочковой проводимости, предсердные и желудочковые экстрасистолы, блокады ПНПГ, снижение вольтажа зубцов R и T по данным ЭКГ, артериальная гипотензия), глиомы, глиобластомы

Таблица

Экологическая патология: основные источники физических и химических стимулов (окончание)

Класс экпатологии	Подкласс экпатологии	Пример места воздействия/источника воздействия	Пример конкретного повреждающего фактора/механизма повреждения	Виды и объекты воздействий
	f) вследствие воздействий, вызванных глобальными антропогенными изменениями	Озоновые дыры	I. Усиление облучения в UVB-спектре II. Увеличение содержания тропосферного озона, являющегося токсичным компонентом фотохимического смога	I. Злокачественные новообразования кожи (меланома, базалиома, плоскоклеточная карцинома), более раннее развитие катаракты II. Повышение смертности от заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы
5. ЭП, ассоциированная с геохимическими изменениями	a) вследствие избыточного содержания природных элементов	Миграция природных элементов	Избыточное содержание кадмия	Итай-итай (остеомаляция, остеопороз, патологические переломы костей, мышечные боли, гипотония и гипотрофия мышц, почечная недостаточность, ведущая к смерти); эмфизема легких, бронхообструктивный синдром, диффузный интерстициальный фиброз
	b) вследствие недостаточного содержания природных элементов (микроэлементозы)	Миграция природных элементов	Недостаточное содержание иода	Эндемический зоб, гипотиреоз, кретинизм

Данная классификация объединяет ЭП по месту соприкосновения с организмом человека и по формам воздействия. Факторы разделены по интенсивности и опасности для здоровья. Таким образом закрывается двойственность трактовки острого и хронического воздействия, затрагивающих прогностическую ценность классификации на этапе предболезни. Термин «пара-профессиональная ЭП» преобразован в подкласс ЭП, ассоциированный с влиянием посторонних патологических факторов, не связанных с исполнением рабочих обязанностей (ЭП-2b).

Приводя примеры действия тех или иных факторов в соответствии с классом или подклассом ЭП, представленная классификация обобщает уже имеющиеся данные о причинно-следственной взаимосвязи внешних факторов и их последствий в виде тех или иных заболеваний. Результаты ЭП различимы как на этапе предболезни в виде неспецифических синдромов (гиперхолестеринемия, синдром «хронической усталости»), так и на ранних этапах заболеваний (атеросклероза, НАЖБП) еще до формирования стойких и необратимых изменений в организме человека.

Таким образом, системное и более подробное изучение ЭП и ее последствий позволит выделить целый ряд взаимосвязей между наиболее распространенными причинами заболеваний современности, внести определенные коррективы в понимание их течения, позволит осуществлять терапевтическое вмешательство на более ранних стадиях этих болезней, что, должно привести к лучшим результатам лечения, повышению качества жизни пациентов и увеличению ее продолжительности. На наш взгляд, прогресс в понимании и лечении «болезней цивилизации» достижим именно с помощью систематизации и четкого понимания природы воздействий на человеческий организм, чему, мы надеемся, должна способствовать представленная нами классификация. ■

Литература

1. Шабунова А. А. Здоровье населения в России: состояние и динамика: монография. Вологда: ИСЭРТ РАН, 2010. 408 с.
2. Зербино Д. Д. Экологическая патология и экологическая нозология: новое направление в медицине // Архив патологии. 1996. № 3. С. 10–15.
3. Lind P. M. et al. Circulating levels of persistent organic pollutants (POPs) and carotid atherosclerosis in the elderly // Environ. Health Perspect. 2012. Vol. 120. P. 38–43.

4. Olsén L. et al. Circulating levels of bisphenol A (BPA) and phthalates in an elderly population in Sweden, based on the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2012. Vol. 75. P. 242–248.
5. Сергеев А. В. Стойкие органические загрязнители и атеросклероз. Достаточно ли имеющихся фактов, чтобы сделать однозначные выводы // Кардиология. 2010. № 4 (50). С. 50–54.
6. Arciello M. et al. Environmental Pollution: A Tangible Risk for NAFLD Pathogenesis // Int. J. Mol. Sci. 2013. Vol. 14. P. 22052–22066.
7. Kim J. W. et al. The Role of Air Pollutants in Initiating Liver Disease // Toxicol. Res. 2014. Vol. 30, № 2. P. 65–70.
8. Wahlang B. et al. Toxicant-associated Steatohepatitis // Toxicol Pathol. 2013. Vol. 41, № 2. P. 343–360.
9. Шпагина Л. А., Бобров С. В. Применение эссенциальных фосфолипидов у лиц, подвергающихся воздействию химических эколого-производственных факторов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 1 (14). С. 81–85.
10. Аносова Е. В., Процаев К. И. Роль ультразвуковых методов исследования при оценке биологического возраста человека в условиях ухудшающейся экологической ситуации и постоянного роста заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Fundamental Research. 2011. № 7. С. 238–242.
11. Кудрина В. Г., Дубинская Е. Л., Дубинский К. Л. Возможность статистического анализа в мониторинге демографических процессов // Росс. мед. вестн. 2001. № 1 (Т. VI). С. 67–70.
12. Бурневич Э. Э., Краснова М. С. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени // Гепатологический форум. 2007. № 2. С. 18–22.
13. Miller Jr., Tyler G. Living in the Environment: Principles, Connections and Solutions (12 th Edition). Belmont: The Thompson Corp., 2002. 423 p.
14. IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans / WHO: Press release. 2011. P. 1–6.
15. LaSalle D. L. Jr., Kripke M. L. et al. Reducing environmental cancer risk. What We Can Do Now: 2008–2009 Annual Report. National Cancer Institute, National Institutes of Health, 2010. 237 p.
16. Rantakokko P. et al. Persistent organic pollutants and non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients: a cohort study // J. Environmental Health. 2015. Vol. 79, № 14. P. 1–11.
17. Ekstedt M. et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // J. Hepatology. 2006. Vol. 44, № 4. P. 865–873.
18. Lonardo A. et al. Cardiovascular and systemic risk in nonalcoholic fatty liver disease-atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD // J. Curr Pharm Des. 2013. Vol. 19, № 29. P. 5177–5192.

Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение

Л. И. Буторова*,¹ кандидат медицинских наук

Г. М. Токмулина*, кандидат медицинских наук

Т. Э. Плавник**

Л. И. Рассыпнова***

З. А. Мамиева*

* ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** ГБУЗ ГП № 195 ДЗМ, Москва

*** ГБУЗ ГП № 214 ДЗМ, Москва

Резюме. Проведен анализ изменений, внесенных в Римские критерии синдрома раздраженного кишечника (СРК) IV пересмотра по сравнению с предшествующими версиями. Представлены современные данные о СРК, основанные на результатах доказательных научных исследований по изучению патофизиологических механизмов, лежащих в основе их развития. Аргументированы критерии идентификации клинических вариантов СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, расстройства взаимодействия оси «головной мозг — кишечник», миотропные спазмолитики, мебеверин.

Abstract. Analysis of changes made to Roman criteria of irritable intestine syndrome (IIS) IV was done, as compared to the previous versions. The modern data on irritable intestine syndrome were presented, on the basis of the results of proof-based scientific researches on studying pathophysiologic mechanisms which underlie their development. Criteria of identification of IIS clinical variants were argued.

Keywords: Irritable intestine syndrome, disorders in interaction of «brain — intestine» axis, myotropic antispasmodic agents, mebeverin.

Официальная презентация Римских критериев IV состоялась 22 мая 2016 г. на 52-й Американской гастроэнтерологической неделе (г. Сан-Диего, США).

В новых согласительных документах по функциональным гастроинтестинальным заболеваниям изменено определение понятия ФГИР. Римские критерии IV определяют ФГИР как «расстройства взаимодействия ЖКТ—ЦНС» (disorders of gut-brain interaction), «кишка — головной мозг», что нашло отражение в названии классификационных категорий (табл. 1).

Функциональные гастроинтестинальные расстройства взаимодействия ЖКТ—ЦНС (Римские критерии IV)

Таблица 1

С. Кишечные расстройства	С.1 Синдром раздраженного кишечника (СРК)	СРК с преобладанием запора (СРК-З)
		СРК с преобладанием диареи (СРК-Д)
		СРК смешанного типа (СРК-См)
		Неклассифицируемый СРК (СРК-Н)
	С.2 Функциональный запор	
	С.3 Функциональный понос	
	С.4 Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение	
	С.5 Неспецифическое функциональное кишечное расстройство	
	С.6 Опиоид-индуцированный запор	

В Римских критериях 2016 г. сформулирована парадигма патогенеза ФГИР как следствие стрессового воздействия с нарушениями связей

по оси «мозг—кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции.

Ось «головной мозг — кишечник» представляет собой двунаправлен-

¹ Контактная информация:
ludmilabutorova@mail.ru

Таблица 2

Двухнаправленная коммуникационная сеть

Ось «нейроэндокринная система — кишка»	Ось «кишка — нейроэндокринная система»
Центральная нервная система (кора головного мозга, лимбическая система, ядра таламуса, ретикулярная формация, спинной мозг) Парасимпатические и симпатические афферентные и эфферентные нервные пути Нейроэндокринная система кишечника Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (кортизол)	Эпителиальные клетки Гладкие мышечные волокна Интерстициальные клетки Кахаля Энтерохромаффинные клетки (серотонин 5-НТ, семейство хромогранinov) Иммунные клетки Микробиота

Таблица 3

Некоторые важные патогенетические механизмы СРК

Нарушение функционирования оси «головной мозг — кишка»		
Кортикотропин-релизинг-фактор (CRF) Активирует CRF-1 рецепторы → усиление моторики при стрессе Провоспалительная активность → увеличение синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2 Усиление ответа на эндотоксины Повышение уровня кортизола и адреналина Повышение чувствительности кишечных нервов	Активация энтеральной нервной системы Избыточное высвобождение нейротрансмиттеров → нарушение перистальтики Повышенная дегрануляция тучных клеток → нарушение серотонинового сигнального каскада Дисбаланс синтеза провоспалительных и воспалительных медиаторов Повышение проницаемости кишечного барьера	Изменение микробиоты Нарушение местного иммунитета Экспрессия синтеза нейротрансмиттеров (серотонин, ГАМК, гистамин, ацетилхолин, мелатонин и др.) Нарушение слизистого барьера и микробной биопленки Модуляция кишечной чувствительности афферентных волокон

Таблица 4

Сравнение диагностических критериев СРК (Римские критерии III, IV)

Диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника	
Римские критерии III	Римские критерии IV
Рецидивирующая боль или дискомфорт в животе по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца, связанные с 2 или более из нижеследующих признаков: 1) улучшение после дефекации; 2) начало, связанное с изменением частоты стула; 3) начало, связанное с изменением формы стула	Рецидивирующая абдоминальная боль по крайней мере 1 день в неделю за последние 3 месяца, связанная с 2 или более из нижеследующих признаков: 1) связанная с дефекацией; 2) связанная с изменением частоты стула; 3) связанная с изменением формы стула

Таблица 5

Бристольская шкала формы фекалий

Тип	Описание
1	Отдельные плотные комочки, напоминающие «орехи» (трудность пассажа)
2	Кал по форме колбаски, но комковатый
3	Вид колбаски с трещинами на поверхности
4	Кал «змейкой» или колбаской, но гладкий и мягкий
5	Мягкие шарики с ровными, острыми краями (эвакуируются легко)
6	Взбитые комочки фекалий «с обтрепанными» краями и пористой структурой
7	Водянистые или полностью жидкие фекалии без плотных комочков

ную разветвленную коммуникационную сеть (табл. 2), которая посредством нейроиммунно-эндокринных медиаторов осуществляет мониторинг и интеграцию функций кишечника, реализует связь эмоциональных и когнитивных центров с кишечными механизмами, координирует местные адаптивные реакции к стрессовым факторам любого рода. В свою очередь висцеротопические афферентные воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущение боли, настроение и поведение человека.

Под контролем этой разнонаправленной оси протекают все основные процессы, происходящие в кишечнике: моторика, секреция, всасывание, микроциркуляция, местная иммунная защита, пролиферация клеток. Патологическая активность данной системы и нарушения функциональных связей между ее структурами составляют патофизиологическую основу синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Важным этапом в патогенезе СРК является развитие каскада патологических взаимосвязей между ЖКТ и механизмами восприятия боли

на всех уровнях от периферии до центральной нервной системы, приводящими к сенсорно-моторной дисфункции кишечника, что в корреляции с нарушениями серотонинергической передачи приводит к возникновению как кишечных, так и внекишечных симптомов СРК. Серотониновые рецепторы, в частности 5-НТ₃ и 5-НТ₄, участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая при патологии такие проявления, как абдоминальные боли, запор или диарея, нарушения пищевого поведения, измененные сенсомоторные рефлексы.

Нарушения синтеза мозговых и кишечных пептидов, генетическая предрасположенность к провоспалительному ответу, повышенная проницаемость кишечного эпителиального барьера и избыточная рецепторная чувствительность слизистой оболочки, трансформация иммунореактивности, энтерохромаффинные и энтероэндокринные изменения, низкоактивное местное воспаление, нарушение системы распознавания эпителиоцитами сигналов со стороны кишечной микрофлоры составляют патофизиологическую морфологическую и биохимическую основу развития симптомов СРК (табл. 3).

В Римских критериях IV общее определение СРК существенно не изменилось. СРК по-прежнему предлагается определять как хроническое функциональное расстройство кишечника, при котором боль в животе непременно связана с дефекацией или изменения-

Таблица 6

Диагностические критерии клинических вариантов СРК			
Преобладающая форма стула по Бристольской шкале формы кала в дни с по меньшей мере однократным ненормальным опорожнением кишечника			
1	СРК с преобладанием запора	≥ 25% испражнений 1-го или 2-го типа по Бристольской шкале и ≤ 25% испражнений 6-го или 7-го типов по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием запора (тип 1, 2)
2	СРК с преобладанием диареи	≥ 25% испражнений 6-го или 7-го типа по Бристольской шкале и ≤ 25% испражнений 1-го или 2-го типов по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о нарушении стула с преобладанием диареи (тип 6, 7)
3	Смешанный СРК	≥ 25% испражнений 1-го или 2-го типа по Бристольской шкале и ≥ 25% испражнений 6-го или 7-го типов по Бристольской шкале	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о нарушении стула по типу запора и диареи
4	Неклассифицируемый СРК	Пациенты, отвечающие диагностическим критериям СРК, но патологическая консистенция кала не соответствует критериям 1-го, 2-го, 3-го субтипов	Альтернатива для эпидемиологических исследований и клинической практики — сообщение пациента о частой смене формы кала

ми характера и консистенции стула, и это отличает его от функциональной диареи или запора, где боли отсутствуют, и от функционального вздутия, которое не сопровождается модификациями характеристик испражнений. Основные изменения, внесенные в диагностические критерии СРК, представлены в табл. 4.

1. Термин «дискомфорт» изъят из нынешнего определения и из диагностических критериев СРК. Таким образом, в Римских критериях IV постулируется, что главный симптом СРК — боль в животе, связанная с дефекацией, в ассоциации с нарушением кишечного опорожнения, а не дискомфорт, вздутие, растяжение или другие ощущения пациента.
2. Изменена пороговая частота проявления симптомов, требуемая для соответствия критерию. Нынешнее определение включает изменение в частоте абдоминальной боли, утверждая, что пациенты должны иметь симптомы абдоминальной боли хотя бы 1 день в неделю в последние 3 месяца. Необходимость в повышении частоты абдоминальной боли основана на данных из доклада о Римских нормативах гастроинтестинальных проверок симптома.
3. Изменена трактовка связи боли с дефекацией. Фраза «улучшение после дефекации» модифицирована в новых диагностических критериях СРК на «связано с дефекацией», так как большой подкласс СРК пациентов не отмечают улучшения в отношении абдоминальной боли после дефекации, а некоторые сообщают об ухудшении.
4. Удалена ассоциация абдоминальной боли на начальных этапах заболевания с изменениями частоты и формы стула в подразделах 2 и 3, так как

Симптомы «тревоги» СРК

Жалобы и анамнез:

- Немотивированная потеря массы тела
- Ночная симптоматика
- Постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ
- Начало в пожилом возрасте
- Семейный анамнез колоректального рака, целиакии, воспалительных заболеваний кишечника

Физикальное обследование:

- Лихорадка
- Изменения статуса (гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия)

Лабораторные показатели:

- Кровь в кале (при отсутствии документированного кровоточащего геморроя или анальных трещин)
- Лейкоцитоз
- Анемия
- Увеличение СОЭ
- Изменения в биохимических анализах крови

не все пациенты с СРК сообщают, что абдоминальная боль прямо связана с изменениями частоты или формы стула.

5. Изменена идентификация клинических вариантов СРК. В Римских критериях IV сохранена, по существу, прежняя классификация субтипов СРК, но рекомендована их принципиально новая трактовка. В новой редакции Римских критериев при разделении на субтипы рекомендуется учитывать пропорцию измененного стула по Бристольской шкале (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) только в дни с по меньшей мере одним ненормальным кишечным выделением. Это, по мнению экспертов Римского фонда, позволит существенно уменьшить число больных с неклассифицируемым субтипом СРК. Исследователи и практические врачи при постановке диагноза СРК и разделения больных на клинические варианты должны руководствоваться Бристольской шкалой формы стула и использовать типы 1 и 2 формы кала для иденти-

фикации запора и типы 6 и 7 выделяемых испражнений — для идентификации диареи. При этом следует руководствоваться правилом 25% (табл. 5, 6).

Из-за характерной неустойчивости и непостоянства симптомов, как и прежде, эксперты рекомендуют термины «СРК с запором» или «СРК с диареей» заменять на «СРК с преобладанием запора» и «СРК с преобладанием диареи».

В обновленных рекомендациях акцентируется внимание врачей на особенностях течения СРК: склонность к персистированию (от лат. *persisto* — постоянно пребывать, оставаться) клинической картины (как правило, на протяжении первых двух лет от начала заболевания), рецидивирующему течению с частыми обострениями (особенно в первые 3 месяца после постановки диагноза), одновременное наличие (изначально или появление в последующем) симптомов иных функциональных заболеваний, потенциальная возможность трансформации СРК в клинику других гастроинтестинальных расстройств взаимодействия «ЦНС—кишка».

Таблица 8

Диагностика СРК

Клиническое обследование

Обязательные признаки:

- Соответствие клинической симптоматики диагностическим критериям СРК и клиническим вариантам СРК

Дополнительные признаки:

- Повышенная частота стула (> 3 раза в день)
- Редкие дефекации (< 3 раз в неделю)
- Ургентная дефекация
- Чувство неполного опорожнения
- Наличие слизи в испражнениях
- Жалобы на вздутие/растяжение живота
- Усиление/ослабление кишечных симптомов в зависимости от еды (зерна, кофеин, фрукты, овощи, соки, сладкие напитки, молочные продукты, жевательные резинки)
- Наличие внекишечных проявлений (диспепсия, мочевые симптомы, диспареуния у женщин, мигрень, фибромиалгия, бессонница)

Физикальный осмотр

- Исключение асцита, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии
- Пальцевое исследование аноректальной области для выявления причины аноректальных кровотечений в случае его наличия, оценки аноректального тонуса, идентификации диссергической дефекации

Специфические лабораторные исследования

- Полный клинический анализ крови (исключение анемии, лейкоцитоза, повышение СРБ)
- Скрининговая колоноскопия у пациентов 50 лет и старше при отсутствии тревожных факторов (45 лет у афроамериканцев), в соответствии с национальными рекомендациями

Таблица 9

Дифференциальная диагностика СРК

СРК-Д, СРК-См	СРК-З
• Фекальный кальпротектин (при повышенном уровне — колоноскопия для исключения воспалительных заболеваний) • Исследование гормонов щитовидной железы • Серологические тесты на целиакию (IgAтТГ, IgA АГА, IgG АГА), если нет эффекта от эмпирической терапии • Верхняя гастроинтестинальная эндоскопия с дуоденальной биопсией при положительных тестах на целиакию или при высоких клинических подозрениях • Колоноскопия с множественной биопсией слизистой оболочки толстой кишки для исключения микроскопического колита • Дыхательные тесты с определением водорода, метана или меченого ^{14}C CO_2 в выдыхаемом воздухе после дозированной нагрузки обычной или меченой лактозой при наличии симптомов мальдигестии и мальабсорбции, связанных с возможным СИБР • Бактериологическое исследование кала, дуоденальная биопсия при подозрении на инфекционный генез диареи • Гепатобилисцинтиграфия при устойчивой водной диарее при подозрении на мальабсорбцию желчных кислот	• Колоноскопия, если нет эффекта от эмпирической терапии • Вагинальное исследование при подозрении на связь болей с эндометриозом или воспалительными заболеваниями малого таза

В Римских критериях IV впервые официально утвержден термин «синдром перекреста функциональных нарушений» — синхронное течение нескольких функциональных состояний или переход из одного в другое. При этом подчеркнуто, что у пациентов с исходно низким общим качеством жизни и повышенным уровнем жизненных стрессоров чаще остальных возникает перекрест клинической симптоматики функциональных гастроинтестинальных расстройств взаимодействия ЖКТ—ЦНС.

При постановке диагноза СРК, как и в предыдущих версиях, остается важным не только сопоставление соответствия выявленных симптомов Римским IV диагностическим критериям, но обязательно должны быть исключены симптомы «тревоги», представленные в табл. 7. Они не претерпе-

ли существенных изменений по сравнению с Римскими критериями III.

По версии Римских критериев IV СРК рассматривается как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта. Согласно обобщенным данным популяционных исследований распространенность СРК в мире колеблется в пределах между 10% и 25%. В целом в мире общая распространенность СРК у женщин на 67% выше, чем у мужчин. Медико-социальное значение этого заболевания определяется не только высокой распространенностью, но и тем, что у больных СРК часто отмечается значительное снижение качества жизни, физической и профессиональной активности, нередко приводящее к выраженной социальной дезадаптации.

Обсуждая аспекты распространенности, заболеваемости и обраще-

мости при СРК, эксперты Римского комитета вновь вернулись к анализу широко известного эпидемиологического «феномена айсберга» (Римские критерии II). Заключается он в том, что большинство людей с симптомами кишечной дисфункции либо никогда не обращаются за медицинской помощью, либо, однажды пройдя обследование и убедившись в отсутствии «серьезного» заболевания, в дальнейшем хорошо адаптируются к своему состоянию, самостоятельно справляются с проявлениями болезни при ее обострении. У таких лиц болезнь существенно не влияет на качество жизни. Эта группа пациентов именуется как «no consulters», в отечественной литературе — «непациенты с СРК». В мире, по данным различных исследований, доля людей с таким поведением составляет от 10% до 30%. Те же, кто

Таблица 10

Лекарственные препараты, рекомендуемые для купирования основных клинических симптомов СРК

Клинический симптом	Препарат	Доза
Диарея	Опиоидные агонисты	Лоперамид 2–4 мг; при необходимости увеличение дозы до 16 мг
	Диета	Снижение (исключение) глютена; Low-FODMAP-диета
	Секвестранты желчных кислот (не зарегистрированы в РФ)	Холестирамин 9 г 2–3 раза в сутки Колестипол 2 г 1–2 раза в сутки Колесевелам 625 мг 1–2 раза в сутки
	Пробиотики, содержащие отдельные штаммы микроорганизмов или их комбинацию	Исследованные штаммы не зарегистрированы в РФ
	Антибиотики	Рифаксимин 550 мг 3 раза в сутки 14 дней Нифуроксазид 200 мг 3–4 раза
	5-НТ ₃ -антагонисты (не зарегистрированы в РФ, применимы только при тяжелых формах СРК-Д)	Алосетрон 0,5–1,0 мг 2 раза в сутки Ондансетрон 4–8 мг 3 раза в сутки Рамосетрон 5 мг 1 раз в сутки
	Псиллиум	Более 30 г в день, разделенные на несколько доз
	Полиэтиленгликоль	17–34 г в день
	Активаторы хлоридных каналов (не зарегистрированы в РФ, применимы только у женщин с СРК-З)	Лубипростон 8 мкг 2 раза в сутки
	Агонист гаунилатциклазы (не зарегистрированы в РФ)	Линаклотид 290 мкг утром до завтрака; доза 145 мкг для лечения хронического запора
Абдоминальная боль	Спазмолитики	Дицикломина гидрохлорид 10–20 мг 1 раз в сутки Отилониума бромид 40–80 мг × 2 раза в сутки Мебеверин 135 мг × 3 раза в сутки
	Масло мяты перечной (не зарегистрирован в РФ)	Кишечнорастворимые капсулы 250–750 мг 2–3 раза в день
	Трициклические антидепрессанты	Десипрамин (25–100 мг) Амитриптилин (10–50 мг)
	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин 10–40 мг Сертралин 25–100 мг Циталопрам 10–40 мг

прибегают к консультативной помощи, отнесены в группу «consulters», или «пациенты с СРК».

Концепция патофизиологии СРК как расстройства цереброинтестинального регулирования функций ЖКТ позволяет объяснить особенности «медицинского поведения» пациентов с СРК.

Постановка диагноза СРК зависит от тщательно выверенной осторожной интерпретации временных соотношений абдоминальной боли с преобладающим типом изменений характеристики фекалий. При этом авторы Римских критериев IV подчеркивают, что хотя основной целью разработки «критериев» было предоставление готовой, легко применимой в практической работе структуры постановки диагноза СРК, по-прежнему нет идеального специфического только для данного заболевания теста. Но есть много заболеваний, проявляющихся симптомами, которые могут имитировать СРК (например, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, лактозная или фруктозная непереносимость, микроскопический колит), проведение целенаправленного исследования обычно помогает в их распознавании. В то же время пациенты с типичными сим-

птомами СРК при отсутствии тревожных признаков обычно не нуждаются в проведении дополнительных обследований или нужда в их проведении минимальная.

Диагностика СРК базируется на трех ключевых пунктах: 1) клиническая картина и анализ истории заболевания; 2) физикальный осмотр с соблюдением методологии пропедевтики; 3) проведение минимального количества лабораторных тестов и инструментальных исследований, индивидуализированных в соответствии с клиническими особенностями каждого пациента, и только по показаниям — дополнительный набор необходимых исследований (табл. 8).

В Римских рекомендациях IV, также как и в предыдущих версиях, акцентируется внимание, что проведение дополнительных исследований, особенно дорогостоящих, должно проводиться с учетом возраста пациента, продолжительности и серьезности симптомов, выявленных тревожных симптомов, семейного анамнеза желудочно-кишечных заболеваний, психосоциальных факторов. Вместе с тем в новых Рекомендациях детально прописываются показания для проведения дополнительного обследования

для дифференциальной диагностики СРК (табл. 9).

В Римских критериях IV даны подробные рекомендации по лечению больных СРК в зависимости от характера и тяжести симптомов, их корреляции с приемом пищи и дефекацией, наличием социальной дезадаптации и психологической коморбидности. Поэтому при планировании терапии рекомендуется выделять больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением ФГИР.

Легкое течение. Пациенты с легкими и нечастыми симптомами составляют примерно 40% всех больных. Они чаще обращаются к врачу первичного звена, чем к гастроэнтерологу. Жалобы обычно ограничиваются гастроинтестинальной дисфункцией (диарея, запор), боль носит минимальный или легкий характер, у пациентов нет доминирующей психопатологической симптоматики, а качество их жизни, как правило, не страдает или меняется незначительно. Для купирования симптомов в периоде обострения назначаются гладкомышечные релаксанты, слабительные или антидиарейные средства по показаниям.

Течение средней тяжести. Таких пациентов несколько меньше — около

30–35%. Они чаще наблюдаются у гастроэнтерологов, отмечают ухудшение качества жизни, повседневной активности, обычно испытывают боль умеренной интенсивности и отмечают психологический дистресс, могут иметь сопутствующие заболевания, включая психопатологию, всегда нуждаются в назначении медикаментозного лечения (табл. 10), проводимого в зависимости от преобладающего(их) симптома(ов). Пациентам рекомендуется ежедневный мониторинг симптомов в течение двух недель с целью идентификации возможных провоцирующих факторов и последующего воздействия на них. Кроме того, таким больным рекомендуется психологическое лечение, включая когнитивно-поведенческую терапию, релаксацию, гипноз и др.

Тяжелое течение. Около 20–25% больных имеют выраженные и нередко — рефрактерные симптомы. У них обычно имеется и зачастую доминирует психопатологическая симптоматика, существенно ухудшается качество жизни, они часто обращаются за консультациями к врачам разных специальностей и проводят множество ненужных диагностических исследований, ставят перед собой нереальные цели лечения. В таких случаях врач должен назначать дополнительные исследования в соответствии с объективными данными, а не по требованию больного, ставить реальные цели лечения (например, улучшение качества жизни, а не полное избавление от боли), усиливать ответственность больного за эффективность лечения и выполнение врачебных рекомендаций. Кроме того, обычно проводится психологическое лечение и назначаются антидепрессанты (трициклические или ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина). Наибольший эффект оказывает мультидисциплинарный подход к ведению таких больных.

В Римских критериях IV существенно расширен список лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения СРК. Появились препараты, селективно действующие на определенные клетки, участвующие в формировании симптомов заболевания. Впервые для лечения СРК рекомендованы антибактериальные препараты. Но, к сожалению, многие из новых рекомендованных лекарственных средств не доступны к применению в России, дороги по цене.

Именно на эти аспекты следует обратить особое внимание. Так, для стартового лечения СРК-Д широко применяются не всасывающиеся антимикробные препараты. Их преимуществами по сравнению с системными антибиотиками являются: возможность непосредственного воздействия на бактериальный агент при низком риске развития резистентности штаммов; практически полное отсутствие негативного влияния на нормальную микрофлору; незначительная частота развития системных побочных реакций; отсутствие лекарственного взаимодействия, так как они не оказывают влияния на ферменты системы цитохрома P450. Из лекарственных средств этой группы особого внимания заслуживает российский препарат Адисорд®.

Адисорд® относится к нитрофурановым препаратам, антибактериальная активность которых обусловлена продукцией нитроанионов, которые ингибируют активность альдозаз, дегидрогеназ, транскетолаз и синтез макробелковых комплексов патогенных микроорганизмов. В результате подавления синтеза белка в клетках бактерий нарушаются процессы их роста и деления. Поэтому при применении препаратов, содержащих нифуроксазид, таких как Адисорд®, не развиваются резистентные штаммы патогенных микроорганизмов и перекрестная устойчивость бактерий к другим противомикробным средствам. Помимо этого, нифуроксазид не только не угнетает местный иммунитет, а стимулирует его за счет повышения фагоцитарной активности лейкоцитов, усиления комплементсвязывающей способности сыворотки крови и других неспецифических механизмов. Важным фактором является также то, что при повторном применении препарата к нему не развивается резистентность условно-патогенных бактерий, он не изменяет чувствительность микроорганизмов к другим антимикробным средствам. Для лечения СРК-Д Адисорд® назначается по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5–7 дней.

Основной группой препаратов для лечения болевого синдрома СРК по-прежнему остаются гладкомышечные релаксанты. В Римских критериях IV рекомендуются следующие спазмолитические средства: дицикломин, отилония бромид, мебеверин и масло перечной мяты. Спазмолитики используются для лечения боли в животе и спазмов при всех клинических вариантах СРК. Метаанализ с участием

12 различных спазмолитиков показал, что этот класс препаратов лучше, чем плацебо, для профилактики рецидивов симптомов СРК. В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за 30 мин до еды.

В России при СРК отдается предпочтение высокоселективным миотропным спазмолитикам, таким как мебеверин. Препарат оказывает эффективное спазмолитическое действие, нормализуя моторную функцию кишечника. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы, что ограничивает приток ионов Na^+ и предотвращает последовательность событий, приводящих к мышечному спазму. Кроме мускариновых рецепторов клетки гладкой мускулатуры в стенке ЖКТ также имеют альфа1-адренорецепторы, ассоциированные с депо ионов Ca^{2+} . Это депо, находящееся на клеточной мембране, постоянно восстанавливает уровень Ca^{2+} из внеклеточной среды. Стимуляция рецепторов норадреналином приводит к мобилизации ионов Ca^{2+} из этого депо во внутриклеточное пространство — процесс, обуславливающий открытие канала для ионов K^+ , что приводит к гиперполяризации и снижению тонуса. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным Ca^{2+} . Таким образом, если альфа1-адренорецептор активируется в присутствии препарата, депо опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно, отток ионов K^+ кратковременен и постоянной релаксации или гипотонии не возникает, что дает возможность использовать данный препарат не только для купирования острых состояний, но и для длительного курсового лечения.

Прием мебеверина в терапевтической дозе не вызывает типичных для холинолитиков побочных эффектов, таких как сухость во рту, ухудшение зрения и нарушения мочеиспускания. Частота побочных эффектов, вызванных мебеверином, сравнима с таковой при приеме плацебо. При приеме внутрь мебеверин в плазме не обнаруживается, так как в печени подвергается пресистемному гидролизу с формированием мебеверинового спирта и 3,4-диметоксibenзойной кислоты (вератровая кислота). Выводится препарат в основном с мочой только в виде метаболитов — мебеверинового спирта и 3,4-диметоксibenзойной кислоты, в небольших

количества метаболиты определяются в желчи. Мебеверин выводится полностью в течение суток после приема однократной дозы. В организме не кумулирует.

В настоящее время в России в распоряжении врачей имеется доступное лекарственное средство на основе мебеверина — препарат Спарекс®, биоэквивалентный оригинальному препарату. Капсулы Спарекс® пролонгированного действия содержат полимерную матрицу, в которой равномерно распределено лекарственное вещество. После приема капсулы на поверхности матрицы образуется гелиевый слой, который регулирует высвобождение мебеверина с заданной скоростью, что обеспечивает быстрое наступление эффекта (через 15 минут, J. Eisenburg, W. Kruis, 1978; A. M. Connel, 1985; P. R. Evans, Y. T. Bak, 1996) и пролонгированное действие в течение 12 часов. Это уменьшает частоту приема; устраняет раздражающее действие лекарственного вещества на ЖКТ; уменьшает вероятность проявления побочных эффектов.

На базе ЛПУ г. Москвы в 2016 г. было проведено открытое рандомизирован-

ное исследование по оценке клинической эффективности российского препарата Спарекс® в купировании абдоминального болевого синдрома и поддержании ремиссии при СРК.

Все больные принимали Спарекс® по 200 мг 2 раза в сутки за 20 мин до еды на протяжении четырех недель. По завершению приема Спарекса через 1 месяц повторно оценивались наличие и выраженность болевого синдрома.

Проведенное исследование показало высокую эффективность четырехнедельного приема Спарекс® в комплексном лечении СРК.

Таким образом, согласно IV Римским критериям одним из важнейших направлений лечения СРК является антибактериальная и спазмолитическая терапия. В настоящее время для лечения данной категории больных доступны российские препараты — селективный спазмолитик Спарекс® и кишечный антисептик Адисорд®. Препарат Спарекс® можно рекомендовать в качестве препарата выбора в лечении всех клинических вариантов СРК, что соответствует Римским рекомендациям IV. ■

Литература

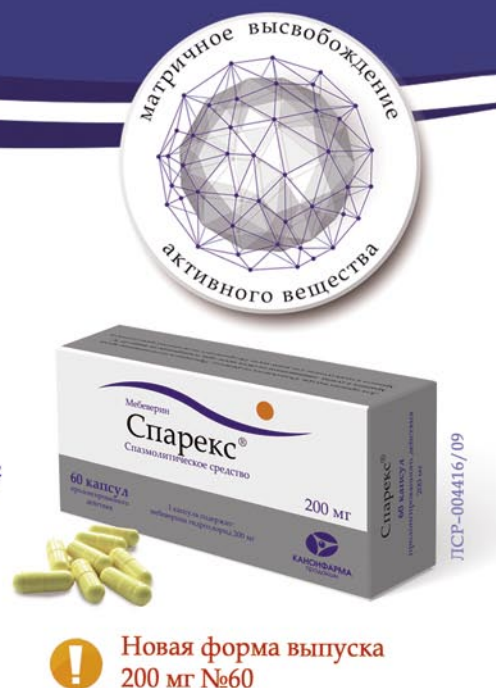
1. Lacy B. E., Mearin F., Chang L., Chey W. D., Lembo A. J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders // Gastroenterology. 2016; 150: 1393–1407.
2. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome // Am J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2012, 303: 775–785.
3. Маев И. В., Черемушкин С. В., Кучерявый Ю. А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. М.: Прима Принт, 2016. 64 с.
4. Свистунов А. А., Осадчук М. А., Осадчук А. М., Буторова Л. И. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра (2016): что нового? // Клиническая медицина. 2016.
5. Батунова Л. И., Томилина Г. М. Синдром раздраженного кишечника: основные принципы диагностики и лечения в поликлинической практике. М.: Прима Принт, 2014. 96 с.
6. Яковенко Э. П., Агафонова Н. А., Иванов А. Н., Яковенко А. В. Эффективность препарата Спарекс в коррекции моторных нарушений кишечника // Медицинский совет. 2016. № 4. С. 110–115.

Спарекс®

Мебеверин

БЫСТРО И НАДОЛГО СНИМАЕТ СПАЗМЫ И БОЛЬ В ЖИВОТЕ

- ⌚ Действует уже через 15 минут¹ и не менее 12 часов
- 👤 Нормализует моторику желудочно-кишечного тракта²
- ⚙️ Удобен для приема – по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день утром и вечером³
- ₽ Самый доступный по стоимости дня терапии⁴



1. Eisenburg J., Kruis W., 1978; Connel A.M. 1985; Evans P.R., Bak Y.T., 1996 и др.
2. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., А.Н. Иванов, Яковенко А.В. Эффективность препарата Спарекс в коррекции моторных нарушений кишечника // Медицинский совет. – 2016. – 4. – № 2. – с. 110–11
3. Инструкция по применению препарата
4. По данным IMS 2016

информация для специалистов здравоохранения



КАНОНФАРМА
производитель

www.canonpharma.ru

реклама

Костные эффекты альфакальцидола и нативного витамина D в терапии остеопороза

М. И. Шупина*, ¹, кандидат медицинских наук
 Г. И. Нечаева*, доктор медицинских наук, профессор
 Е. В. Надей*, кандидат медицинских наук
 Ю. В. Терещенко*, кандидат медицинских наук
 Е. Н. Вохмякова*
 Ю. В. Арбузова**

* ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

** БУЗОО ОКБ, Омск

Резюме. Рассмотрен подход к лечению остеопороза, эффективно повышающий минеральную плотность костной ткани, улучшающий качество костной ткани и нервно-мышечную проводимость и сократимость двигательных мышц, а также координацию движений, что в итоге снижает риск развития падений и переломов.

Ключевые слова: остеопороз, возрастные изменения, лечение, витамин D, активные формы.

Abstract. We considered approach to osteoporosis treatment which effectively increases bone mineral density, enhances quality of osseous tissue and nervous-muscular conductivity and motor muscle contractility, as well as movement coordination, which, as a result, reduces risk of falling and fractures.

Keywords: osteoporosis, age-related changes, treatment, vitamin D, active forms.

Повышенный интерес к молекулярной биологии и физиологии витамина D в настоящее время обусловлен появлением новых знаний о его ключевой роли как контролера гомеостаза кальция (Ca^{2+}) и уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), а также о плейотропных эффектах, связанных с интракринными и паракринными действиями его метаболитов [1].

Термин «витамин D» объединяет группу тесно взаимосвязанных гормональных соединений, обуславливающих уникальность его эффектов: витамин D₁ (вещество, выделенное из жира печени трески и представляющее собой соединение эргокальциферола и люмистерола в соотношении 1:1); витамин D₂ (эргокальциферол, образующийся из эргостерола под действием солнечного света, главным образом, в растениях и грибах); витамин D₃ (холекальциферол, образующийся в организме животных и человека под

действием солнечного света из 7-дегидрохолестерина); витамин D₄ (дигидро-тахистерол); витамин D₅ (ситокальциферол). В качестве «истинного» витамина D рассматривается именно D₃, в то время как другие представители этой группы считаются модифицированными производными витамина D [2]. Примечательно, что сам по себе витамин D₃ не отличается какой-либо биологической активностью, однако он интересен последовательным двухступенчатым метаболизмом, в результате которого преобразуется в биологически активную гормональную форму, именуемую D-гормоном или кальцитриолом, оказывающую массу биологических эффектов посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток и на плазматических клеточных мембранах (PBD). Весь кластер метаболитов витамина D в совокупности со специфическими тканевыми ядерными рецепторами к D-гормону объединяют в эндокринную систему витамина D. Основное функциональное назначение этой системы заключается в реализации биологических эффектов

в тканях-мишенях за счет регуляции транскрипции PBD генов (геномный механизм) и скорых негеномных реакций PBD на поверхности цитоплазматических клеточных мембран [3].

Последовательные этапы метаболизма витамина D из биологически неактивного вещества до D-гормона четко представлены в генезе отдельных форм остеопороза (ОП).

Основная часть витамина D синтезируется в коже человека после фотоизомеризации, определяемой действием УФ-излучения спектра В (длина волны 280–315 нм) в виде 7-дегидрохолестерола — «провитамина D₃». Соответственно, в качестве основных факторов, оказывающих влияние на этот процесс, могут выступать либо факторы окружающей среды (широта, сезон, время суток, содержание озона и облаков), либо персональные факторы (тип и цвет кожи, возраст, характер одежды, использование солнцезащитных кремов, генетика). Значимо меньшая (не более 10%) часть витамина D₃ поступает с пищей.

Из кожи провитамин D₃ попадает в общий кровоток и, затем, метаболи-

¹ Контактная информация:
 mshupina@mail.ru

зируется (90%) в печени до 25-гидроксивитамина D_3 (25(OH)D). На этом этапе реакция гидроксилирования витамина D_3 в печени представляет собой полностью субстрат-зависимый процесс, который протекает чрезвычайно быстро и ведет к повышению 25(OH)D в сыворотке крови. В клинической практике именно уровень 25(OH)D вполне может использоваться как маркер статуса витамина D, поскольку его концентрация в сыворотке является отражением адекватности механизмов образования провитамина D в коже или достаточности поступления витамина D_3 с пищей. Некоторое количество 25(OH)D депонируется в жировые и мышечные клетки с неясным сроком существования в них.

Несмотря на то, что 25(OH)D метаболически инертен, ценность его заключается в том, что это вещество является непосредственным предшественником следующего метаболита — активной формы витамина D_3 — $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина D_3 ($1\alpha,25$ (OH) $2D_3$ или кальцитриола, или D-гормона), — продукта повторной реакции 1α -гидроксилирования, которое протекает при участии ключевого фермента 1α -гидроксилазы (митохондриальной CYP27B1-гидроксилазы), в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев и иных экстра-ренальных тканях, также содержащих как 25(OH)D, так и 1α -гидроксилазу [4–6]. При этом образование в почках $1\alpha,25$ (OH) $2D_3$ строго контролируется ПТГ, на концентрацию которого, в свою очередь, влияет как уровень самого активного метаболита витамина $1\alpha,25$ (OH) $2D_3$, так и плазменный уровень кальция и фосфора. Наряду с этим активно в процессах стимуляции синтеза 1α -гидроксилазы и 1α -гидроксилирования участвуют половые гормоны (эстрогены, андрогены), кальцитонин, пролактин, гормон роста. Продуктируемый остеоклестами фактор роста фибробластов 23(FGF23), напротив, тормозит 1α -гидроксилирование в клетках почек и толстого кишечника.

D-эндокринная система, поэтапно реализующая геномные и негеномные эффекты, обеспечивает результативность реакций по оси «витамин D — ПТГ — Ca^{2+} » в виде основного контролера кальций-фосфорного обмена. Однако, наряду с этим, она является непосредственным участником процессов, обеспечивающих поддержание оптимальной минеральной плотности

костной ткани (МПК), обмена липидов, регуляции уровня артериального давления, стимуляции дифференцировки клеток, ингибирования клеточной пролиферации, реализации самых разнообразных иммунологических реакций [7, 8]. Таким образом, активными компонентами D-эндокринной системы являются лишь сам D-гормон и гидроксилирующие его ферменты. Соответственно, все биологические реакции, приписываемые витамину D, по факту осуществляются его активным метаболитом — D-гормоном [2]. Примечательно, что активная форма витамина D — $1\alpha,25$ (OH) $2D_3$ не может рассматриваться в качестве маркера запасов витамина D в организме, поскольку быстро связывается со специфическими PBD и активно участвует в самых разнообразных реакциях в качестве D-гормона.

Исходя из представлений о метаболизме витамина D, становится очевидным, что концентрация витамина D далеко не всегда сопоставима с концентрацией D-гормона. Данный вывод подтверждают и исследования, выполненные среди пациентов с ОП [9]. В частности, в когорте пожилых пациентов с ОП доля лиц с дефицитом D-гормона, но нормальным уровнем 25(OH) D_3 , составила соответственно 89,1% среди мужчин и 96,6% среди женщин [10]. В отдельных когортах обнаруживается ряд предпосылок к формированию дефицита D-гормона без предшествующего снижения уровня витамина D. Нарушение, например, превращения нативного витамина D в D-гормон при тяжелых заболеваниях почек [11], сахарном диабете с прогрессирующей диабетической нефропатией [8]. Депонирование 25(OH) D_3 в жировой ткани с формированием относительного дефицита циркулирующего D-гормона у лиц с ожирением [12, 13]. Снижение экспрессии рецептора к D-гормону у людей пожилого возраста [14].

Хотя, конечно, значительная доля (40–100%) лиц старше 65 лет все-таки имеют дефицит витамина D. В зоне недостаточности витамина D находятся более 60% постменопаузальных женщин [9, 14]. Развитию дефицита способствуют возрастные изменения характера питания с преобладанием низкокалорийной пищи и исключением из рациона жиров животного происхождения, связанного с профилактикой атеросклероза; низкое содержание витамина D в продуктах питания; нарушение всасывания витамина D в кишечнике. Усугубляют дефицит витамина D недостаточное

пребывание на солнце, ношение закрывающей тело одежды, использование солнцезащитных кремов. Безусловно, возрастные изменения затрагивают кожу. Известно, что у людей в возрасте старше 65 лет наблюдается 4-кратное снижение способности синтеза 7-дегидрохолестерола.

Дефицит D-гормона лежит в основе патогенеза ОП, падений и переломов. Ведущим патогенетическим механизмом постменопаузального ОП является дефицит эстрогенов и, связанное с этим, снижение активности почечной 1α -гидроксилазы, сопровождающееся уменьшением синтеза кальцитриола [15]. Это приводит к вымыванию Ca^{2+} из костной ткани, сопутствующей супрессии ПТГ, мальабсорбции Ca^{2+} . Принципиально, что при постменопаузальном ОП снижение активности кальцитриола всегда вторично по отношению к эстрогенной недостаточности [16, 17].

Сенильный (инволютивный) ОП также характеризуется снижением синтеза кальцитриола, но как следствие дефицита почечной и тканевой 1α -гидроксилазы, а также снижения аффинности рецепторов к кальцитриолу в органах-мишенях [16–20]. Усиление мальабсорбции Ca^{2+} и, соответственно, вымывание его из кости, а также снижение экспрессии генов, ответственных за синтез матриксных белков, продуцируемых остеобластами, в конечном итоге оказывают отрицательное влияние на массу и качество костной ткани.

Соматопауза, сопровождающаяся снижением синтеза инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и их связывающих белков (ИФРВР-4↑, ИФРВР-3/5↓), при сенильном ОП оказывает дополнительное влияние на уменьшение кофакторов 1α -гидроксилазы. В результате снижения синтеза, рецепции и активности D-гормона стимулируется синтез ПТГ [17–21], регулярное повышение уровня которого у пациентов старше 70 лет с остеопорозом сопровождается увеличением эндокортикальной резорбции в области проксимального отдела бедренной кости, внутрикортикальной пористости и лежит в основе склонности пациентов к переломам. При этом индуцируемая посредством ПТГ костная резорбция не сопровождается адекватным повышением костеобразования.

Очевидно, что ключевым элементом патогенеза различных форм ОП является снижение активности 1α -гидроксилазы и нарушение образования D-гормона из витамина D. В этой связи, восстанов-

ление уровня кальцитриола — ключевое направление профилактики и лечения ОП, предусматривающее обязательное применение витамина D или его активных форм (кальцитриола и альфакальцидола).

И нативный витамин D₃, и пролекарство D-гормона — альфакальцидол (1 α ,25(OH)D₃) действуют через общий биологически активный метаболит — кальцитриол (1 α ,25(OH)2D₃; D-гормон). Причем в организме альфакальцидол (Альфа Д3-Тева®) превращается в кальцитриол в обход эндогенной регуляции и без участия почечного фермента 1 α -гидроксилазы.

Как уже отмечалось, действие альфакальцидола (через активный метаболит кальцитриол) в поддержании кальциевого и костного гомеостаза осуществляется через взаимодействие с ядерным PBD в органах-мишенях, прежде всего в кишечнике, костях, почках и паращитовидных железах [10]. Основными эффектами физиологических и фармакологических концентраций кальцитриола (1 α ,25(OH)2D₃) являются: повышение уровня Ca²⁺ в плазме крови за счет стимуляции его абсорбции в кишечнике и реабсорбции в дистальных почечных канальцах; снижение содержания ПТГ в плазме крови за счет прямого ингибирования генной транскрипции ПТГ и связывания с PBD паращитовидных желез [10, 22]; уменьшение резорбции и увеличение образования костной ткани за счет снижения содержания ПТГ и влияния на кальциевый и фосфатный гомеостаз [22].

Несомненным достоинством препаратов витамина D является их хорошая переносимость. Прием добавок нативного витамина D пациентами с недостаточностью витамина D и сопутствующими низкими уровнями субстрата 25(OH)D в большинстве случаев может оказаться достаточным. По данным некоторых исследований, у пациентов с дефицитом природного витамина D и низким потреблением Ca²⁺ добавки витамина уменьшают выраженность ОП и частоту невертебральных переломов [22, 23]. Между тем применение нативного витамина D у лиц пожилого возраста может оказаться неэффективным вследствие нарушения метаболизма до D-гормона в почках и снижения чувствительности рецепторов кишечника к D-гормону.

В исследованиях с применением предшественника D-гормона — альфакальцидола, по сравнению с природным витамином D₃, выявлено увеличение

минеральной плотности костной ткани (МПК) и уменьшение частоты переломов позвонков [3, 14, 24–26].

Эффективность и безопасность применения 1 мкг/сут альфакальцидола и комбинации витамина D 880 МЕ/сут с Ca²⁺ 1000 мг/сут в терапии пациенток белой расы с постменопаузальным ОП и отсутствием дефицита витамина D оценены в многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании. Через 12 месяцев от начала лечения в группе пациенток, принимавших 1 мкг/сут альфакальцидола, произошло увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на 2,33% (от исходного уровня), а через 18 месяцев — на 2,87% (p < 0,001); в группе, принимавшей витамин D и Ca²⁺, — только на 0,7%. Причем межгрупповые различия были статистически значимы (p = 0,018; 0,005) [27].

Таким образом, основные костные эффекты витамина D реализуются за счет действия D-гормона, а не его промежуточного метаболита 25(OH)D₃. Поэтому, назначая нативный витамин D, крайне важно быть уверенным в том, что его метаболизация пройдет без «потерь», а пациент в итоге получит именно то количество D-гормона, которое обеспечит надежную терапию ОП [28].

Одним из основных механизмов действия альфакальцидола при ОП являются нормализация сниженного синтеза кальцитриола и, соответственно, коррекция мальабсорбции Ca²⁺ путем стимуляции экспрессии рецепторов эстрогенов в костных клетках, опосредованной кальцитриолом. Хотя синтезируемый из альфакальцидола кальцитриол не участвует в регуляции минерализации непосредственно, а скорее увеличивает уровни Ca²⁺, это не исключает воздействия его на органический матрикс кости или на факторы роста кости. Напротив, к эффектам альфакальцидола можно отнести также повышение секреции кальцитонина и нормализацию разобщенных процессов ремоделирования костной ткани посредством увеличения ИФР- β и остеопротегерина (OPG), что, в свою очередь, определяет ингибирование постменопаузальной продукции цитокинов, резорбирующих костную ткань, особенно ФНО- α , и увеличение выделения ИФР- β , что обеспечивает восстановление ослабленного апоптоза остеокластов и замедление процессов резорбции [29–30].

Помимо этого, к настоящему времени накоплены данные, которые могут быть использованы в качестве

обоснования дополнительных преимуществ применения при ОП альфакальцидола перед нативным витамином D, в контексте костных эффектов, но при этом не связанных только лишь со стимулированной абсорбцией Ca²⁺ и сниженным содержанием эндогенного ПТГ как единственно необходимого условия анаболического действия этих препаратов. По крайней мере, в экспериментальной модели ОП, вызванного дефицитом эстрогенов вследствие овариэктомии у крыс, была установлена взаимосвязь между способностью альфакальцидола и витамина D₃ повышать содержание Ca²⁺ и оказывать протективное влияние на кости. В данном исследовании оба препарата увеличивали МПК. Причем прирост МПК сопровождался небольшим (в пределах нормального диапазона) увеличением содержания Ca²⁺ в плазме крови и напрямую зависел от дозы препаратов. Однако при фиксированной концентрации Ca²⁺ в плазме крови альфакальцидол более эффективно увеличивал МПК по сравнению с витамином D₃, а для того чтобы достичь сопоставимого уровня МПК, требовались более высокие дозы витамина D₃ [31]. Близкие результаты получены в части увеличения прочности костей на фоне приема обоих препаратов. Разумеется, эффект зависел от темпов роста концентрации Ca²⁺ в крови. Однако при одном и том же уровне Ca²⁺ в плазме альфакальцидол был более эффективен, чем витамин D₃, в отношении увеличения прочности костей, сниженной при дефиците эстрогенов. Причем на этой животной модели показано, что влияние витамина D₃ на прочность кости достигало плато при дозе 200 мкг/кг, а доза 400 мкг/кг вообще не приводила к соответствующему увеличению МПК [31].

В этом же исследовании были сопоставлены эффекты препаратов на экскрецию Ca²⁺ с мочой. Также были обнаружены однонаправленные тенденции: при одном и том же уровне Ca²⁺ в моче альфакальцидол показывал большую эффективность, чем витамин D₃ в отношении увеличения массы и прочности костей, сниженных при дефиците эстрогенов.

Сравнение костных эффектов альфакальцидола и витамина D₃ при четко заданной концентрации Ca²⁺ в плазме крови у крыс — менее 10 мг/дл (то есть при таких дозировках, которые не вызывают гиперкальциемии) показало, что прочность костной ткани увеличива-

ется на альфакальцидоле, но не меняется на витамине D₃. Очевидно, чтобы вызвать сопоставимый с альфакальцидолом прирост МПК могут потребоваться большие дозы витамина D₃, а это уже чревато развитием гиперкальциемии. Кроме того, и альфакальцидол, и витамин D₃ дозозависимо снижали содержание дезоксипиридинолина (маркера костной резорбции) в моче, однако альфакальцидол ингибировал резорбцию костей более эффективно, чем витамин D. Сопоставление этих же эффектов препаратов, но при заданном низком содержании Ca²⁺ в плазме, показало, что назначение альфакальцидола приводит к снижению экскреции дезоксипиридинолина с мочой, в то время как назначение витамина D₃ в дозах, поддерживающих концентрацию Ca²⁺ в плазме крови ниже 10 мг/дл, не сопровождается достоверным подавлением экскреции дезоксипиридинолина [31].

Таким образом, в исследовании на модели крыс, и альфакальцидол, и витамин D₃ увеличивали МПК и прочность кости, одновременно повышая содержание Ca²⁺ в плазме крови и моче. Резонно напрашивается

вывод, что костные эффекты этих препаратов напрямую зависят от их кальциевых эффектов. Между тем, соотношение костных и кальциевых эффектов обоих препаратов, полученных при заданном уровне Ca^{2+} , свидетельствовало о том, что альфакальцидол увеличивает костную массу и улучшает качество костей более эффективно, чем витамин D_3 . Очевидно, что реализация протективного действия альфакальцидола на кости отчасти происходила независимо от его нормализующего влияния на кальциевый баланс.

Безусловно, механизмы протективного эффекта альфакальцидола на кости остаются не до конца изученными, тем не менее, накапливаются убедительные доказательства подавления им костной резорбции, обусловленной дефицитом эстрогенов. Не исключено, что супрессия эндогенного ПТГ также не является единственно необходимым условием развития костных эффектов препарата. Подтверждением этому служат результаты исследования, в котором оценка влияния альфакальцидола на кости и кальциевый обмен проводилась в эксперименте, на животных, перенесших паратиреоидэктомию [31].

Послеоперационная гипокальциемия и гиперфосфтемия у них нивелировались непрерывной инфузией человеческого паратиреоидного гормона (чПТГ) (1–34 — аминокислотные последовательности, ответственные за кальциемические эффекты ПТГ). Таким образом, на фоне фиксированного уровня ПТГ и относительной нормокальциемии, доза альфакальцидола титровалась в сторону увеличения, но, и это было главным условием, не сопровождалась развитием гиперкальциемии. Далее, по окончании исследования, животных умерщвляли, а кости подвергали изучению. Исследование показало, что в течение 2-недельного периода альфакальцидол дозозависимо увеличивал МПК проксимальных отделов большеберцовой кости, объем трабекулярной кости. Поверхность кости у животных, получавших альфакальцидол, была выстлана большими кубовидными клетками, напоминающими активные остеобласты [21]. Основным выводом, который позволило сделать исследование, что протективное влияние альфакальцидола на кости в экспериментальной модели исследования на животных не зависит от уровня ПТГ

АльфаД₃
Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ*
КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный метаболит витамина D3, содержащийся в лекарственном препарате Альфа Д3-Тева®, способен бороться с остеопорозом¹ и избавлять от его последствий².

[illegible]

Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата

*Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшения функционирования нервно-мышечного аппарата (Schacht E., Ringe JD. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. *Rheumatol Int.* 2012;32:207–215).

1. Richy F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures in postmenopausal women: analysis of CaPoT, a 3-year, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;104:2636-2646.

2. По последствиям остеопороза понимаются падения и связанные с ними переломы. Е. Schacht, F. Richy, J. et al. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, bone metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskeletal Mineral Research* 2006; 13(3): 373-386.

Альфа Д3-Тева® (альфакальцитрол) capsules имеют следующие формы выпуска: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1мкг №30.
Рег. Номер: ЛСР-007813/10. П. №012070/01.

Рег. Номер: ЛСР-007813/10, П №012070/01,
Претензии направлять: 000 «Тева», 115054, Москва, ул. Валуевская д.35, тел. (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36

ALPD-RU-00047-DOK-PHARM-DISTR-INT-16052018

ALPD-RG-00047-SUK-PHARR-DISTR-INT-10052016

20 лет в России.
Улучшая здоровье
людей, мы делаем
их счастливыми

TEV

и отчасти осуществляется независимо от его влияния на абсорбцию Ca^{2+} и результирующей супрессии секреции ПТГ.

Благодаря активной форме, альфакальцидол демонстрирует большую клиническую эффективность по сравнению с нативным витамином D в аспекте увеличения мышечной силы и, соответственно, снижения риска падений. Так, метаанализ 14 РКИ (с общим количеством пациентов 21268) показал статистически значимое снижение абсолютного риска падений в 3,5 раза у пациентов с ОП при терапии активными метаболитами по сравнению с препаратами нативного витамина D 0,79 (95% ДИ 0,64–0,96) против 0,94 (95% ДИ 0,87–1,01) ($p = 0,049$) [28]. Терапия альфакальцидолом в дозе 1 мкг/сут в течение 12–24 недель сопровождалась относительным увеличением числа мышечных волокон типа А и их поперечного сечения на фоне незначительного уменьшения доли волокон типа В [32]. Кроме того, у пациенток пожилого возраста с дефицитом витамина D терапия альфакальцидолом продолжительностью 24 недели способствовала статистически значимому улучшению мышечной силы (изометрической силы разгибания колена) и функциональных возможностей (расстояние, пройденное за две минуты) [33]. Вероятно некоторые патогенетические факторы возрастной саркопении у пациентов с остеопорозом могут быть уравновешены терапией альфакальцидолом.

Таким образом, альфакальцидол (Альфа Д3–Тева®) — оптимальный препарат витамина D для лечения остеопороза, который не только эффективно повышает МПК, улучшает качество костной ткани, но и оптимизирует нервно-мышечную проводимость и сократимость двигательных мышц, а также координацию движений, что в итоге снижает риск развития падений и переломов. ■

Литература

- Hewison M. Vitamin D and innate immunity // Curr. Opin. Invest. Drugs. 2008; 9: 485–490.
- Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. 152 с.
- Holick M. F. Vitamin D deficiency // N Engl J Med. 2007; 357 (3): 266–281.
- Zehnder D., Bland R., Williams M. C., McNinch R. W., Howie A. J., Stewart P. M., Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D3–1 alpha-hydroxylase // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 888–894.
- Turner A. G., Dwivedi P. P., Anderson P. H., May B. K., Morris H. A. Regulation of the 5'-flanking region of the human CYP27 B1 gene in osteoblast cells // Mol. Cell. Endocrinol. 2009; 311: 55–61.
- Zhou S., LeBoff M. S., Glowacki J. Vitamin D metabolism and action in human bone marrow stromal cells // Endocrinology. 2010; 151: 14–22.
- Heaney R. P. Vitamin D in Health and Disease. Clin J Am Soc Nephro. 2008. 13: 1535–1541.
- Castro L. C. The vitamin D endocrine system // Arq Bras Endocrinol Metabol. 2011; 55 (8): 566–575.
- Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation // J. Intern. Med. 2006; 260 (3): 245–254.
- Dukas L., Shacht E., Bischoff H. A. Better functional mobility in community dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to a daily calcium intake // J. Nutrition Health and Aging, 2005, Vol. 9, pp. 347–351.
- Jagtap V. R., Ganu J. V., Nagane N. S. BMD and serum intact osteocalcin in postmenopausal osteoporosis women // Indian J. Clin. Biochem. 2011; 26 (1): 70–73.
- Wortsman J., Matsuoka L. Y., Chen T. C., Lu Z., Holick M. F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // Amer J Clin Nutr. 2000; 72: 690–693.
- Compton J. E., Vedi S., Ledger J. E., Webb A., Gazet J. C., Pilkington T. R. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity // Amer J Clinical Nutr. 1981; 34: 2359–2363.
- Ivaska K. K., Gerdhem P., Vaananen H. K. et al. Bone Turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years // JBMR. 2010; 25: 393–403.
- Bouillon R., Okamura W. H., Norman A. W. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system // Endocr Rev. 1995; 16: 200–257.
- Cooper C. Osteoporosis // Lancet. 2006. Vol. 367. P. 2010–2018.
- Kuchuk N. O., van Schoor N. M., Pluijm S. M., Chines A., Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective // J Bone Miner Res. 2009; 24: 693–701.
- Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis // Am. J. Med. 1997; 103 (2 A): 3–11.
- Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis — related fractures // Eur. J. Clin. Invest. 1996. Vol. 26. P. 436–442.
- Massart F., Reginster J. Y., Brandi M. L. Genetics of menopause-associated diseases // Maturitas. 2001; 40 (2): 103–116.
- Yasuda H., Shima N., Nakagawa N., Yamaguchi K., Kinosaki M., Mochizuki S. et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 3597–3602.
- Runge M., Schacht E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions // J Musculoskel Neuronal Interact. 2005.
- Rodan G. A., Martin T. J. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption — a hypothesis // Calcif Tissue Int. 1981; 33: 349–351.
- Papadimitropoulos E., Wells G., Shea B. et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women // Endocr Rev. 2002; 23 (4): 560–569.
- Haussler M. R., Whitfield G. K., Kaneko I. et al. Molecular mechanisms of vitamin D action // Calcif Tissue Int. 2013; 92 (2): 77–98.
- Adams J. S., Hewison M. Update in vitamin D // J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95 (2): 471–478.
- Larsen E. R., Mosekilde L., Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study // J. Bone Miner Res. 2004; 19: 270–278.
- Richy F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // Calcific Tissue International. 2008; 82: 102–107.
- Pike J. W., Lee S. M., Meyer M. B. Regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in bone cells: exploiting new approaches and defining new mechanisms // Bone Key Reports 2014., 3, Article number: 482.
- Calvo M. S., Whiting S. J., Barton C. N. Vitamin D intake: A global perspective of current status // J Nutr. 2005; 135: 310–316.
- Uchiyama Y., Higuchi Y., Takeda S. et al. A vitamin D analog, is a more potent inhibitor of bone resorption than alfacalcidol in an estrogen-deficient rat model of osteoporosis // Bone. 2002; 30 (4): 582–588.
- Sorensen O. H., Lund B., Saltin B. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium // Clin. Sci. 1979; 56 (2): 157–161.
- Verhaar H. J., Samson M. M., Jansen P. A. et al. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women // Aging (Milano). 2000; 12 (6): 455–460.

Нетипичные симптомы сердечно-сосудистой патологии

Т. А. Руженцова, доктор медицинских наук

ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Резюме. В статье представлены варианты течения сердечно-сосудистой патологии с преобладанием клинической симптоматики гастроэнтерологических, бронхолегочных и неврологических заболеваний. Приведены клинические примеры нетипичной симптоматики. Рассмотрены основные проблемы дифференциальной диагностики у таких пациентов.

Ключевые слова: боли в животе, головокружение, диарея, дифференциальная диагностика, кардиомиопатия, кашель, миокардит.

Abstract. The article presents variants of cardiovascular pathology with prevalence of clinical symptoms of gastrointestinal, bronchopulmonary, and neurological diseases. The author analyzes clinical examples of atypical symptoms and main problems of differential diagnostics in these patients.

Keywords: abdominal pain, dizziness, diarrhea, differential diagnostick, cardiomyopathy, cough, myocarditis.

Каждый практикующий врач, независимо от специальности, регулярно встречается со сложными случаями заболеваний, протекающих с нетипичной симптоматикой. Нехарактерные проявления зачастую становятся причиной поздней диагностики и несвоевременного начала адекватной терапии, что существенно ухудшает прогноз и увеличивает частоту летальных исходов среди таких больных. Патология сердечно-сосудистой системы чаще других протекает с различными симптомами, типичными для другой локализации нарушений. Причина этого заключается в том, что сердечная мышца и сосуды обеспечивают кровотоком с необходимыми питательными веществами и кислородом все органы. Недостаточное поступление крови закономерно сопровождается нарушениями функционирования той или иной ткани, что проявляется симптоматикой соответствующей локализации.

Пациенты не всегда ощущают хорошо известные, типичные для поражения коронарных артерий, приступы интенсивных загрудинных болей [1]. Локализация может быть иной: как в других отделах грудной клетки, так и в области плечевых суставов, в живо-

те. Непосредственная близость сердечной мышцы к органам, находящимся в эпигастрии, становится причиной болевого синдрома в верхних отделах живота, что может наблюдаться при расширении желудочков сердца на фоне ишемии миокарда, кардиосклероза, некоторых нарушений ритма сердца, порока или кардита [2, 3]. Снижение фракции выброса левого желудочка, независимо от непосредственной причины, вызывает недостаточность кровоснабжения всех органов брюшной полости, что формирует соответствующую патологию: ишемические энтероколит, гастрит, панкреатит, гепатит [4]. Нарушение функции этих органов в той или иной степени сопровождается тошнотой, иногда — рвотой, изменениями стула, болевым синдромом, что нередко становится поводом для обращения к гастроэнтерологу. Результаты эндоскопического, ультразвукового и лабораторного обследования выявляют отклонения в соответствии с той или другой патологией. Однако стандартная терапия, в отсутствие адекватного лечения кардиологического заболевания, не дает ожидаемого результата.

В качестве иллюстрации течения ишемического гастроэнтероколита на фоне ишемической болезни сердца привожу клинический пример № 1.

Мужчина Я., 46 лет, обратился к терапевту с жалобами на появление

коликообразных болей по всему животу с императивными позывами к дефекации при занятиях бегом, что требовало прекращения нагрузки. В течение нескольких часов после тренировки обращал внимание на неоформленный кашицеобразный стул 2–3 раза в течение нескольких часов.

Из анамнеза: боли появились впервые около недели назад. В этот период отметил нарастание утомляемости, но одышку и сердцебиения отрицает. Ранее активными занятиями спортом на любительском уровне занимался регулярно, в течение 25 лет, в соревнованиях не участвовал. Ежегодное плановое обследование в рамках диспансеризации проходил регулярно, хронической патологии ранее выявлено не было, препаратов для постоянного приема не назначали.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы немного бледные. Отеков нет. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений — 17 в минуту. Тоны сердца слегка приглушены, 78 ударов в минуту, ритмичны, шумов не выслушивается. Артериальное давление — 125/80 мм рт. ст. Живот мягкий, печень не увеличена. Предварительный диагноз: синдром раздраженного кишечника. Назначено дополнительное обследование: анализы крови клинический и биохими-

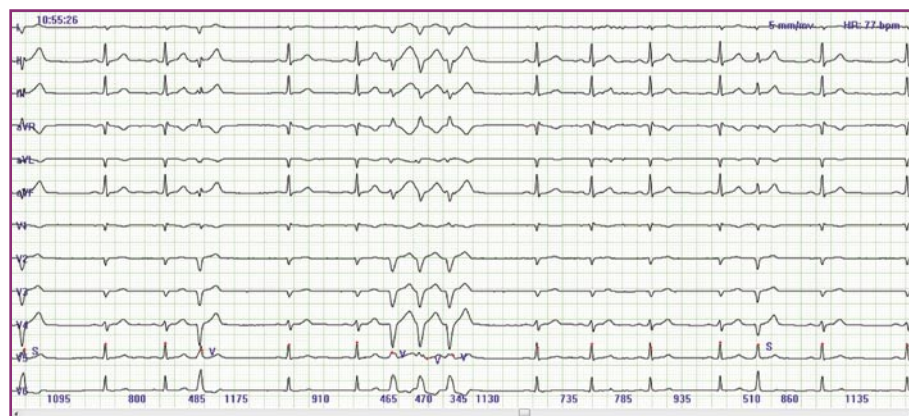


Рис. 1. Участок записи суточного мониторирования ЭКГ пациента Я., 46 лет: ритм синусовый, суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия: изолированная и триплет

ческий; анализы кала: копрограмма, бактериологический и на дисбактериоз; ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия. Терапия: лоперамид 2 мг — по 2 капсулы 2 раза в день, пробиотики, седативная фитотерапия.

По результатам дополнительного обследования: в анализе крови клиническом отклонений от нормы нет. В анализе крови биохимическом: холестерин общий — 5,6 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 4,3 ммоль/л, триглицериды — 3,2 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза — 56 ЕД/л, аланинаминотрансфераза — 21 ЕД/л, общий билирубин — 13 мкмоль/л. В анализах кала: обнаружены остатки непереваренной пищи, умеренное количество перевариваемой клетчатки, в остальном — без патологии, патогенных возбудителей и дисбиотических изменений нет. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости также патологических изменений не выявлено. По результатам ЭГДС: хронический гастрит, патологогистологическое заключение: хронический умеренно выраженный неактивный гастрит без атрофии и метаплазии, тест на хеликобактер — отрицательный. По результатам колоноскопии: патологии не выявлено.

Через 7 дней, несмотря на регулярный прием назначенных препаратов, жалобы сохраняются.

В связи с отсутствием эффекта от лечения, значимых данных за гастроэнтерологическое заболевание, но вместе с тем повышением аспартатаминотрансферазы при нормальных значениях аланинаминотрансферазы и общего билирубина [5, 6], назначено электрокардиографическое исследование (ЭКГ).

На ЭКГ: ритм синусовый, 74 удара в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия. Для уточнения характера нарушения ритма проведено холтеровское мониторирование ЭКГ.

По анализу записи выявлена частая суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия 46/5-го типа по Лауну–Райану, преимущественно на фоне физических нагрузок, эпизоды синусовой тахикардии. Зарегистрировано 7728 суправентрикулярных экстрасистол, в том числе куплетов — 25, а также 5458 полиморфных (3-го типа) вентрикулярных экстрасистол, в том числе куплетов — 12, триплетов — 4.

На рис. 1 показан участок записи суточного мониторирования ЭКГ, содержащий суправентрикулярную и вентрикулярные экстрасистолы в изолированном виде, а также триплет. Пример выявленных вентрикулярных куплетов представлен на рис. 2, а суправентрикулярных —

на рис. 3. На участке записи ЭКГ во II стандартном отведении в течение 1,5 минут (рис. 4) видна частая экстрасистолия, зарегистрированная у этого пациента.

По данным эхокардиографии (проведена на фоне частой экстрасистолии): фракция выброса 52% (по Тейхольцу), гипертрофия межжелудочковой перегородки (18 мм), нарушение диастолической функции левого желудочка I типа, зон локальной гипокинезии и акинезии не выявлено, данных за порок сердца нет.

При дополнительном исследовании в сыворотке крови: МВ-креатинкиназа — 18 ЕД/л, тропонин I — отрицательный, С-реактивный белок — 7 мг/л, обнаружены антимииофибрилярные антитела к миокарду в титре 1:80, что свидетельствует о воспалительном процессе в миокарде.

На основании полученных данных сформулирован диагноз: вероятный миокардит, суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия. Диагноз подтвержден по результатам магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием и ЭКГ-синхронизацией, что соответствует современным требованиям диагностики этих заболеваний [7].

Таким образом, представленный пример демонстрирует возможность течения кардиологической патологии с симптомами, более характерными для гастроэнтерологического заболевания. Однако появление или нарастание жалоб при увеличении физической нагрузки указывает на сердечную недостаточность как непосредственную причину. Снижение кровоснабжения органов желудочно-кишечного тракта может происходить при снижении фракции выброса левого желудочка как



Рис. 2. Участок записи суточного мониторирования ЭКГ пациента Я., 46 лет: ритм синусовый, суправентрикулярная изолированная экстрасистолия и вентрикулярный куплет

за счет самого воспалительного процесса в сердечной мышце, так и независимо от этого, вследствие частой вентрикулярной экстрасистолы. В других случаях это возможно и при нарастании коронарной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца. С целью дифференциальной диагностики необходимо обращать внимание на состояние кожных покровов, возможные отеки, при аускультации — на снижение звучности тонов сердца, новые шумы или нарушения ритма [8]. Это, несомненно, снизит вероятность ошибочного диагноза.

Нетипичная картина при кардиологической патологии может развиваться с преобладанием и совершенно других симптомов. Нарушение кровоснабжения головного мозга на фоне различной патологии сердца проявляется типичными для дисциркуляторной энцефалопатии жалобами на головокружения, иногда — обморочные состояния, неустойчивость при ходьбе, ухудшение восприятия информации и запоминания, шум или звон в ушах [9]. Возможно ухудшение зрения и/или слуха. В некоторых случаях: при эндокардитах с образованием вегетаций на клапанах и внутренней стенке левого желудочка, при мерцательной аритмии выраженной дилатации камер сердца с отсутствием адекватной антитромботической терапии, ухудшение состояния пациента связано с тромбоэмболией. В таких ситуациях клиническая картина, как правило, соответствует острому нарушению мозгового кровоснабжения, что подтверждается результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Также, как и при гастроэнтерологических проявлениях, для купирования неврологической симптоматики необходимо применение в первую очередь адекватных схем лечения кардиологической патологии.

Снижение кровоснабжения почек закономерно приводит к формированию почечной недостаточности, что сопровождается характерными сдвигами, в первую очередь, в лабораторных показателях: повышением креатинина и мочевины в сыворотке крови. Нередко присоединяются и другие отклонения: гиперкалиемия, гиперурикемия, гиперкальциемия. Жалобы на слабость, кожный зуд, отеки с преимущественной локализацией в области лица и с максимальной выраженностью после сна, появляются, как правило, позднее. Признаки почечной недоста-



Рис. 3. Участок записи суточного мониторингирования ЭКГ пациента Я., 46 лет: ритм синусовый, суправентрикулярная экстрасистолия: изолированная и куплет

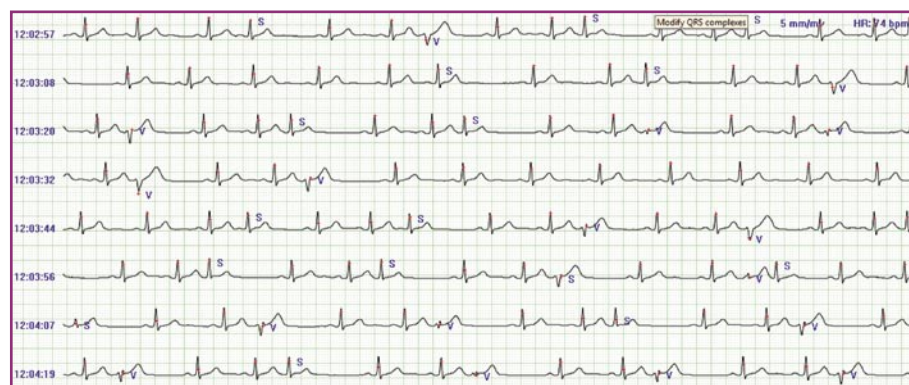


Рис. 4. Участок записи суточного мониторингирования ЭКГ пациента Я., 46 лет: ритм синусовый, частая суправентрикулярная и вентрикулярная экстрасистолия

точности у пациентов с кардиологической патологией, сопровождающейся снижением фракции выброса, возможны в отсутствие какого-либо самостоятельного заболевания паренхимы почек или чашечно-лоханочной системы. Успешная коррекция показателей работы сердца у таких больных приводит к значимому улучшению функции почек и купированию клинической симптоматики.

Практика показывает, что пациенты с кардиологической патологией зачастую предъявляют жалобы на боли в суставах, спине, мышцах. Нормализация фракции выброса левого желудочка и купирование реологических нарушений во многих случаях приводит к заметному улучшению субъективных и объективных характеристик двигательной функции и выраженному снижению интенсивности болевого синдрома.

Левожелудочковая сердечная недостаточность при любой патологии сердца закономерно сопровождается накоплением объема крови в малом круге кровообращения. Пациентов обычно беспокоит сухой или влажный кашель, иногда — с прожилками крови [1, 10]. Хорошо известно, что

чаще всего это проявляется влажными незвучными хрипами, аускультируемыми над нижними отделами легких. Однако могут быть и другие варианты симптоматики, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику. У больных, находящихся большую часть времени в горизонтальном положении, хрипы достаточно часто распространяются на все отделы грудной клетки, что необходимо дифференцировать с развивающимся отеком легких. Появление жидкости в альвеолах дает крепитацию, а накопление в тканях может приводить к сдавлению с сужением просвета бронхов мелкого калибра, что сопровождается обструктивными свистящими хрипами. Такая ситуация оказывается наиболее сложной, поскольку развивается вся характерная для бронхообструктивного синдрома симптоматика: экспираторная одышка со свистящим выдохом и достоверные признаки обструкции по результатам проведенной оценки функции внешнего дыхания. Отличительным признаком, на который следует обращать особое внимание, является незначительный

или неполный эффект от стандартно применяемых в таких ситуациях бронхолитиков. В некоторых случаях, за счет развивающейся на их фоне тахикардии и закономерной ишемии миокарда, происходит ухудшение самочувствия с нарастанием одышки или болевым синдромом.

В качестве иллюстрации другого варианта нетипичного, но вместе с тем закономерного течения кардиологической патологии привожу клинический пример № 2.

Мужчина К., 39 лет, обратился к терапевту с жалобами на приступообразный сухой кашель, одышку при ходьбе в умеренном темпе смешанного характера, головокружения.

Из анамнеза: ухудшение самочувствия отмечается в течение 3 недель, когда появилось покашливание, утомляемость при ходьбе. Самостоятельно принимал растительные отхаркивающие препараты, но без эффекта. Ранее подобные симптомы беспокоили при острых респираторных заболеваниях. Однако, в отличие от предыдущих эпизодов, в этот раз ни насморка, ни болей в горле, ни повышения температуры тела не было. Курение и другие вредные привычки отрицает. Аллергических реакций не было. Хронической патологии ранее не выявлялись.

При осмотре состояние ближе к среднетяжелому. Температура тела — 36,7 °С. Вес избыточный (122 кг при росте 182 см) Умеренная пастозность ног. Кожные покровы слегка бледные, цианоз губ. Аускультативно дыхание жесткое, проводится во все отделы, рассеянные свистящие хрипы в небольшом количестве, в нижних отделах — влажные незвучные хрипы с обеих сторон. Частота дыхательных движений — 22 в минуту. Тоны сердца приглушенные, аритмичные, частота сердечных сокращений — 106 ударов в минуту. Артериальное давление — 128/92 мм рт. ст. Живот мягкий, печень +2 см от края реберной дуги.

Предварительный диагноз: острый обструктивный бронхит.

Назначено дополнительное обследование, терапия: азитромицин 500 мг в сутки, пробиотики, ингаляции с Беродуалом 4 раза в день, Лазолван 90 мг в сутки.

По полученным данным определено: в анализе крови клиническом — без патологических отклонений; в биохимическом — холестерин общий — 6,8 ммоль/л, липопро-теины низкой плотности — 4,9 ммоль/л,

триглицериды — 4,2 ммоль/л, креатинин — 145 мкмоль/л, мочеви-на — 12,3 ммоль/л. На рентгенограмме отмечается усиление сосудистого рисунка, признаки застойных явлений в малом круге кровообращения, выраженное увеличение сердца в поперечнике: кардиоторакальный индекс = 72%.

На фоне лечения через 5 дней пациент отмечает ухудшение самочувствия, в связи с чем проводится дальнейшее обследование с целью определения состояния сердца.

На ЭКГ зарегистрирован неправильный суправентрикулярный ритм с частотой 102–140 в минуту, фибрилляция предсердий, нарушение реполяризации (депрессия ST до 1,5 мм) в боковых отделах.

По результатам эхокардиографии, фракция выброса левого желудочка (по Тейхольцу) 44%, выраженная дилатация предсердий, умеренная дилатация желудочков. Данных за порок сердца нет.

С учетом выявленных изменений поставлен диагноз: фибрилляция предсердий неизвестной давности, кардиомиопатия (?) неясной этиологии, недостаточность кровообращения II Б стадии по Стражеско–Василенко, III функционального класса по NYHA [1, 10]. Восстановление ритма не показано в связи с дилатацией предсердий.

Назначено лечение в соответствии с полученными данными: ривароксабан, карведилол начиная с малых доз; спиронолактон, торасемид, поддерживающая доза дигоксина с коррекцией по частоте сердечных сокращений. На фоне этой терапии самочувствие пациента значительно улучшилось. Кашель и головокружения не беспокоят. Бытовые физические нагрузки переносит значительно лучше.

При осмотре через 3 недели: состояние удовлетворительное. Отеков нет. Кожные покровы обычной окраски. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 16 в минуту. Тоны сердца приглушенные, аритмичные, частота сердечных сокращений — 70 ударов в минуту. Артериальное давление — 118/82 мм рт. ст. Печень +1 см от края реберной дуги.

В ходе дальнейшего обследования была проведена магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием, которая подтвердила наличие у пациента дилатационной кардиомиопатии.

Представленный пример показыва-ет возможность нетипичных для кар-

диологической патологии симптомов, закономерно сопровождающих тяже-лую патологию сердца в отсутствие какого-либо значимого иного заболе-вания.

Таким образом, кардиологические заболевания закономерно могут про-текать с симптомами патологии других органов и систем. Правильный диагноз возможно поставить при тщательном анализе данных анамнеза, осмотра и результатов дополнительного обследо-вания. ■

Литература

1. Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1232 с.
2. Руженцова Т. А. Диагностика и терапия поражений миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2016. 48 с.
3. Руженцова Т. А. Инфекционный миокардит // Практикующий врач сегодня. 2013; 1: 48–56.
4. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. М.: Медицина, 2005. 504 с.
5. Рослый И. М., Абрамов С. В. Принципы оценки энзимологических показателей крови в инфекционной патологии (I сообщение) // Инфекционные болезни. 2003; 1 (1): 58–63.
6. Рослый И. М., Абрамов С. В., Белова Е. Г., Еремюшкина Я. М. Принципы оценки энзимологических показателей крови у больных с инфекционной патологией (II сообщение): синдром интоксикации // Инфекционные болезни. 2004; 2 (1): 12–18.
7. Caforio A. L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // Eur. Heart J. 2013; 34: 2636–2648.
8. Руженцова Т. А. Гастроэнтерологические маски сердечно-сосудистой патологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 130 (6): 114–117.
9. Tobias J. D., Deshpande J. K., Johns J. A., Nichols D. G. Inflammatory heart disease/Ed. D. G. Nichols et al. Critical Heart Disease in Infant and Children. 2nd ed. — Philadelphia, PA: Mosby. 2006: 899–925.
10. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. ACCF/AHA guideline of management of heart failure: a report of American College of Cardiology Foundation: American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 62: 1495–1539.

Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз

С. Н. Мехтиев¹, доктор медицинских наук, профессор

О. А. Мехтиева, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению пациентов с сочетанием желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени, включающие уменьшение влияния факторов риска, лечебное питание, аэробные физические нагрузки, применение препаратов, улучшающих гепатоэнтеральную циркуляцию, реологические свойства желчи, обладающих антиоксидантным и антифибротическим потенциалом. Важным аспектом лечения является улучшение кишечной микрофлоры.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска, лечение.

Abstract. We considered approaches to treatment of patients with combination of cholelithiasis and non-alcohol fat hepatic disease, which include reduction of influence of risk factors, dietary nutrition, aerobic physical exercises, application of preparations improving hepatoenteral circulation, reologic characteristics of bile, which have antioxidant and anti-fibrotic potential. Improvement of intestinal microflora is also an important aspect of the treatment.

Keywords: cholelithiasis, non-alcohol fat hepatic disease, risk factors, treatment.

На сегодняшний день желчнокаменная болезнь (ЖКБ) представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем из-за ее значительной распространенности (не менее 10–15% среди взрослого населения) и устойчивой тенденции к росту числа пациентов с этим заболеванием во всем мире. Так, например, в США ежегодно выявляется 1 млн новых случаев ЖКБ [1].

Другой не менее важной проблемой современного здравоохранения является неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), занимающая первое место по распространенности среди всех заболеваний печени. По данным последнего метаанализа 86 клинических исследований с включением 8515431 пациента из 22 стран, частота НЖБП в общей популяции составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10; 28,26), достигая максимальных значений среди населения Ближнего Востока и Южной Америки, 32% и 30,5% соответственно [2].

Как полагают эксперты, к 2030 г. НЖБП станет основной причиной трансплантации печени в развитых странах [3].

При этом хорошо известно, что и ЖКБ, и НЖБП тесно ассоциированы с такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена. Так, например, ожирение диагностируется у 51%, сахарный диабет 2-го типа (СД) у 22,5%, гиперлипидемия у 70%, артериальная гипертензия у 40%, а метаболический синдром (МС) у 42,5% пациентов с НЖБП [2].

По данным крупного наблюдательного исследования с участием более 7500 пациентов риск развития ЖКБ у пациентов с наличием 5 критериев метаболического синдрома увеличивается почти в 4 раза по сравнению с лицами без МС независимо от пола. При этом частота ЖКБ колеблется от 5% у лиц без наличия МС до 25% в случае наличия 5 критериев МС [4, 5].

Высокая распространенность ЖКБ и НЖБП, их частое сочетание с другими метаболическими нарушениями ставят перед заинтересованными специалистами важные вопросы:

1. Какова частота сочетания ЖКБ и различных форм НЖБП, каково клиническое значение этого сочетания?
2. Каковы общие и специфические факторы риска (ФР) развития ЖКБ и НЖБП?
3. Взаимосвязаны ли патогенетические механизмы ЖКБ и НЖБП?
4. Влияет ли холецистэктомия на течение и прогноз НЖБП?
5. Каковы принципы терапии пациента с сочетанием ЖКБ и НЖБП?

Задача данной статьи — дать ответы на эти вопросы.

Какова частота сочетания НЖБП и ЖКБ?

Интерес к данной теме подтверждается большим количеством исследований, проведенных в последнее десятилетие и посвященных изучению проблемы сочетания и взаимовлияния ЖКБ и НЖБП.

Так, метаанализ 12 наблюдательных исследований (9 поперечных исследований, 1 исследование «случай-контроль» и 2 когортных исследования) с включением 79629 пациентов в возрасте от 45 до 60 лет показал, что

¹ Контактная информация:
clini-expert@mail.ru

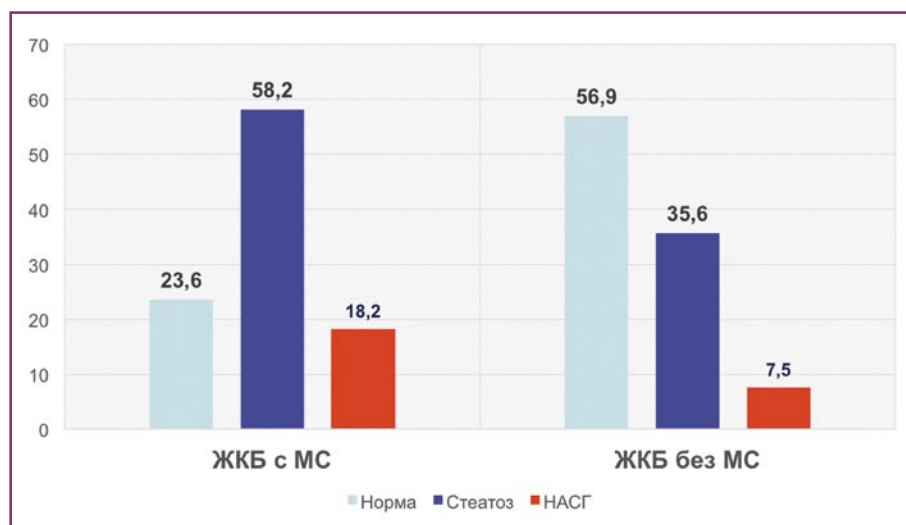


Рис. 1. Распространенность стеатоза и НАСГ у пациентов с ЖКБ и МС

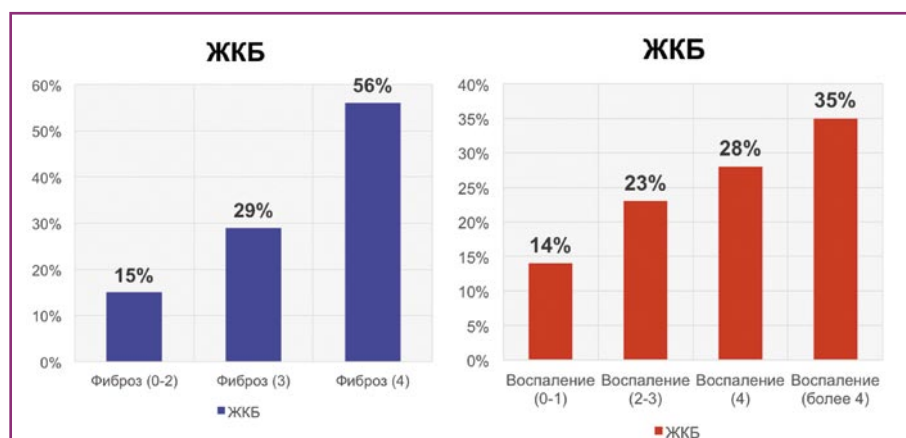


Рис. 2. Распространенность ЖКБ у пациентов с НАСГ в зависимости от тяжести фиброза и воспалительной активности

у пациентов с НЖБП риск ЖКБ увеличен в 1,5 раза (ОР 1,55 (95% ДИ: 1,31; 1,82)). Результаты этого метаанализа не противоречат данным крупного исследования, проведенного в США, в котором был проанализирован национальный госпитальный регистр, включающий 7800441 выписной эпикриз пациентов, с целью оценить взаимосвязь НЖБП и других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Анализ показал, что НЖБП в 3,5 раза чаще ассоциирована с ЖКБ, чем другие заболевания ЖКТ [6].

В исследованиях отечественных авторов также было показано, что среди пациентов с ожирением сочетание жирового гепатоза (ЖГ) и ЖКБ выявляется в 100%, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и ЖКБ в 42% случаев [7, 8].

По результатам ряда наблюдательных исследований частота НАСГ, подтвержденного результатами биопсии, у пациентов с ЖКБ варьирует от 10%

до 77% случаев, что может быть связано с использованием различных гистологических критериев диагноза НАСГ [9–12].

Многие научные работы свидетельствуют о тесной взаимосвязи МС и ЖКБ, обнаруживая корреляцию между индексом инсулинорезистентности (ИР) НОМА-IR и ЖКБ (ОР = 2,25; $p = 0,03$). Так, среди пациентов с ЖКБ МС наблюдается в 40% случаев, тогда как в группе контроля только в 17,2% (ОШ = 2,79; $p = 0,002$) [5].

Сочетание ЖКБ не только с компонентами МС, но и с НЖБП было показано в проспективном когортном исследовании с включением 215 пациентов с ЖКБ, направленных на холецистэктомию [10].

В выборку были включены преимущественно лица женского пола (76,3%), средний возраст которых составил $48,9 \pm 13,5$ лет, из них 66,1% пациентов были европеоидной расы. У 36,7% обследуемых было выявлено ожирение, у 7% —

СД 2-го типа, у 23,3% — артериальная гипертензия (АГ), а у 25,6% — наличие всех компонентов МС. Пациентам были выполнены: биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) печени до оперативного вмешательства, биопсия печени во время лапароскопической холецистэктомии с оценкой степени стеатоза по Brunt и проявлений НАСГ по гистологической шкале Kleiner. В результате обследования у 51,6% больных с ЖКБ была обнаружена НЖБП. Частота стеатоза печени составила 41,4%, а НАСГ — 10,2%, при этом 87% пациентов с НЖБП имели нормальную активность трансаминаз (91% со стеатозом и 68% с НАСГ). Интересно, что частота стеатоза печени и НАСГ была значительно выше в группе пациентов с МС, 58,2% и 18,2% соответственно, в сравнении с группой пациентов без МС, 35,6% и 7,5%, соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

При этом у 77% больных НАСГ выявлялся фиброз печени F0 и F1, а у 23% пациентов — фиброз от стадии F2 до F4. Важно отметить, что все пациенты с выраженным фиброзом имели МС.

В другой работе по оценке распространенности ЖКБ у пациентов с НЖБП было показано, что 19,9% больных НЖБП имели ЖКБ [13].

Это совпадало с результатами, полученными другими исследователями, показавшими, что ЖКБ у лиц с НЖБП выявлялась в 20% случаев. Интересно, что распространенность ЖКБ увеличивалась соответственно нарастанию тяжести фиброза и воспалительной активности в печени (рис. 2) [9].

Итак, существует большая доказательная база в отношении высокой частоты сочетания ЖКБ и НЖБП. При этом остается до конца не ясным, что развивается первично, или эти нозологии формируются параллельно. Анализируя данные исследований, более часто наблюдается присоединение ЖКБ к уже имеющейся НЖБП на фоне ожирения. Очевиден факт негативного влияния этих заболеваний друг на друга и их прогрессирующего течения, связанного с нарастанием проявлений МС.

Каковы общие и специфические факторы риска развития ЖКБ и НЖБП?

Высокая распространенность и темпы прогрессирования ЖКБ и НЖБП зависят от совокупности ФР этих заболеваний, которые в большинстве своем являются общими (табл. 1) [3, 14].

Таблица 1

Факторы риска развития ЖКБ и НЖБП

ФР	ЖКБ	НЖБП
1. Наследственная предрасположенность	+	+
2. Пол	Женский	Женский (у европеоидов) Мужской (у монголоидов)
3. Возраст старше 45 лет	+	+
4. Народность	Американские индейцы	Латиноамериканцы
5. Ожирение	+	+
6. Сахарный диабет 2-го типа	+	+
7. Дислипидемия	+	+
8. Питание с избытком животных жиров и углеводов	+	+
9. Быстрое похудание, длительное голодание или парентеральное питание	+	+
10. Гиподинамия	+	+
11. Курение	+	+
12. Стрессы	+	+
13. Сопутствующие заболевания: • дисбактериоз кишечника; • заболевания илеоцекальной области (болезнь Крона); • гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова; • вирусный гепатит С	+	+
14. Прием лекарственных препаратов (синтетические эстрогены, антагонисты кальция, амиодарон, глюкокортикоиды, метотрексат, делагил, фибраты, НПВС, парацетамол, цефтриаксон, тетрациклин)	+	+

Взаимосвязаны ли патогенетические механизмы ЖКБ и НЖБП?

Общность ФР ЖКБ и НЖБП обуславливает наличие множества патогенетических механизмов взаимосвязи этих метаболических заболеваний.

Так, в основе формирования холестериновых камней при ЖКБ лежит перенасыщение желчи холестерином, развивающееся вследствие дислипидемии, нарушения гепатоэнтеральной циркуляции (ГЭЦ) желчных кислот (рис. 3). Важную роль в развитии ЖКБ играет также нарушение моторики желчного пузыря [14].

ИР, в свою очередь, ключевое звено возникновения НЖБП, является значимым фактором развития ЖКБ [15]. Гиперинсулинемия напрямую влияет на метаболизм липидов в печени, увеличивая синтез холестерина и триглицеридов в гепатоцитах, накопление в них липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Инсулин, как биологический агент, подавляет базальную и стимулированную холецистокинином моторику желчного пузыря,



ря, способствуя застою желчи. Кроме того, при ИР формируется центральная симпатикотония, вследствие гипергликемии и повышения поглощения и метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных клетках вентромедиального отдела гипоталамуса. Повышение

тонуса симпатической нервной системы стимулирует в жировой ткани процессы липолиза, способствует повышению концентрации жирных кислот и в целом усугубляет проявления ИР. При этом симпатикотония оказывает тормозящее действие на сократитель-



Рис. 4. Распространенность НАЖБП у лиц с ЖКБ после холецистэктомии

ную способность желчного пузыря, приводя к замедлению его опорожнения и спазму сфинктера Одди. В свою очередь, нарушение экскреции холестерина с желчью, через основной путь его выведения, способствует накоплению липидов в печени.

Порочный круг замыкается, так, при НАЖБП накопление липидов в печени является причиной ухудшения физико-химических свойств желчи и увеличения риска ЖКБ. Нарушение экскреции липидов с желчью у паци-

ентов с ЖКБ в свою очередь приводит к усугублению НАЖБП.

Влияет ли холецистэктомия на течение и прогноз НАЖБП?

Поскольку холецистэктомия, как оперативное вмешательство, является мощным источником оксидативного стресса для всего организма, серьезной представляется проблема влияния холецистэктомии у больных ЖКБ на развитие НАЖБП. По результатам III национального исследования здоровья и питания населения США (1988–1994) с включением 12 тысяч пациентов без вирусного гепатита, не злоупотребляющих алкоголем, НАЖБП выявлялась в 2 раза чаще у лиц с ЖКБ (у 34,4%), чем у больных без наличия камней в желчном пузыре (17,9%). При этом после холецистэктомии НАЖБП обнаруживалась в 48,4% случаев (рис. 4) [16].

В результате мультивариантного анализа факторов риска НАЖБП и ЖКБ было установлено, что холецистэктомия увеличивала риск НАЖБП в 2,4 раза. Тогда как сама по себе ЖКБ риск НАЖБП не повышала.

Как показали результаты исследования, проведенного Национальным госпиталем университета Сеула, раз-

витие НАЖБП после холецистэктомии было подтверждено у лиц азиатской популяции. Так, при наблюдении более 17 тысяч пациентов с ЖКБ, без вирусного гепатита, не злоупотребляющих алкоголем, холецистэктомия увеличивала риск развития НАЖБП на 35% (ОР = 1,35, 95% ДИ: 1,03; 1,77, $p = 0,028$). Тогда как сама ЖКБ не приводила к возникновению НАЖБП (ОР = 1,15, 95% ДИ: 0,95–1,39, $p = 0,153$) [17].

Что же может быть причиной развития и прогрессирования НАЖБП после холецистэктомии?

В исследовании, проведенном на животных моделях — мышах, было выявлено, что холецистэктомия увеличивает риск развития НАСГ на 50%. Авторы обнаружили, что после холецистэктомии, в результате расстройств ГЭЦ, отмечалось нарушение транспорта желчных кислот, увеличивалась активность микросомального белка-переносчика триглицеридов (ТГ), что приводило к повышению накопления ТГ в печени на 25%, а синтеза ЛПОНП на 25%. При этом синтез свободных жирных кислот (СЖК) в печени не изменялся, но повышалось их поступление в печень из жировой ткани [18].

Таблица 2

Направления терапии пациентов с сочетанием ЖКБ и НАЖБП	
Направления терапии	Виды лечения, лекарственные препараты
1. Воздействие на факторы риска	- Отмена гепатотоксичных препаратов, коррекция артериальной гипертензии - Нормализация углеводного обмена, нормализация липидного обмена - Исключение курения, стрессов - Борьба с гиподинамией - Диета, сбалансированная по белкам, жирам, углеводам
2. Коррекция ИР, СД 2-го типа, ожирения	- Коррекция массы тела (безопасно снижение до 500 г в неделю для детей и до 1,5 кг в неделю для взрослых) - Диета с высоким содержанием белка 1,5 г/кг, с уменьшением поступления СЖК (животные жиры, жареное), легкоусвояемых углеводов - Индивидуальный подбор сахароснижающей терапии в случае СД 2-го типа для достижения целевых значений глюкозы крови
3. Терапия ЖГ	- Снижение массы тела - Физические нагрузки
4. Терапия НАСГ	- Препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) - Препараты янтарной кислоты (Ремаксол) - Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)
5. Терапия фиброза/цирроза печени	- Глицирризиновая кислота - Силимарины (парентеральные формы) - УДХК (Урдокса)
6. Улучшение ГЭЦ	- УДХК (Урдокса) - Селективные спазмолитики (Одестон) - Энтеросорбенты? - Коррекция кишечной микробиоты
7. Терапия ассоциированных клинических состояний: Дискриния желчи Дислипидемия Дисбактериоз	- УДХК - Гипохолестеринемическая диета, статины (розувастатин), эзетимиб, УДХК (Урдокса) - Эубиотики, пробиотики, пребиотики

Таким образом, потенциальными механизмами, способствующими развитию НЖБП после холецистэктомии, по мнению экспертов, могут быть:

1. Нарушение ГЭЦ и увеличение циркуляции пула измененных желчных кислот, что приводит к изменению сигнализации, зависящей от желчных кислот, энтерогепатических и периферических мишеней.
2. Изменение действия гормональных факторов (фактора роста фибробластов 15/19 и глюкагоноподобного пептида-1), участвующих в регуляции процессов липолиза и постпрандиальной гипергликемии.
3. Прогрессирование ИР. СЖК, поступающие в печень из жировой ткани, вовлекаются в процесс липолиза и глюконеогенеза, с развитием последующей гипергликемии, снижением клиренса инсулина печенью, гиперинсулинемией и ИР [19].

По мнению большинства специалистов, занимающихся этой проблемой, требуется дальнейший поиск предикторов развития НЖБП у больных, перенесших холецистэктомию.

Таким образом, холецистэктомия может быть добавлена к уже известным ФР и прогрессирования НЖБП. Это важно учитывать в связи с растущей частотой выполняемых холецистэктомий у лиц с бессимптомным холелитиазом. В настоящее время нет общепринятых международных рекомендаций в отношении показаний для проведения холецистэктомии в целом, что обусловлено отсутствием данных рандомизированных клинических исследований и приводит к тому, что показания для операции варьируют в различных странах [20]. По мнению большинства специалистов, данное оперативное вмешательство должно проводиться по строгим показаниям: «фарфоровый» желчный пузырь, размер камней более 30 мм, одновременное наличие камней и быстрорастущих полипов желчного пузыря. При наличии показаний к плановому хирургическому вмешательству рекомендуется проводить подготовительное, а после операции реабилитационное медикаментозное лечение, направленное на профилактику развития не только постхолецистэктомического синдрома, рецидивов ЖКБ, но и НЖБП.

Каковы принципы терапии пациента с сочетанием ЖКБ и НЖБП?

Рассмотрим основные подходы к терапии пациентов с ЖКБ и НЖБП (табл. 2) [21, 22].

Важнейшим направлением лечения является воздействие на ФР, учитывая их универсальность при ЖКБ и НЖБП.

Отдельным показанием является коррекция ИР, СД 2-го типа и ожирения путем соблюдения диетических рекомендаций, выполнения аэробных физических нагрузок и применения сахароснижающих препаратов для достижения целевых значений гликемии.

Терапия жирового гепатоза на сегодняшний день заключается прежде всего в снижении массы тела и физических нагрузках. Так, доказано, что похудание на 5% приводит к уменьшению степени стеатоза, а на 10% — вызывает уменьшение некрозов и воспаления в печеночной ткани (уровень доказательности I, B). Физические упражнения, особенно в аэробных условиях, у взрослых пациентов с НЖБП также уменьшают степень ЖГ, так как способствуют утилизации СЖК мышцами (I, B). В отношении применения гепатопротекторов при жировом гепатозе убедительной доказательной базы не существует [23].

При установлении диагноза НАСГ важным направлением терапии является воздействие на оксидативный стресс, развивающийся в печени, вследствие перекисного окисления липидов. Гепатопротектором, обладающим антиоксидантными свойствами, является Ремаксол, который путем транссульфурирования приводит к восстановлению синтеза глутатиона — основного внутриклеточного детоксиканта. По данным исследований, включение ремаксола в схемы терапии пациентов с НАСГ уменьшает выраженность МС за счет снижения проявлений цитолиза, холестаза, улучшения показателей липидного, углеводного обменов, антиоксидантной системы крови [24, 25].

Уменьшают высвобождение свободных радикалов и их повреждающее действие урсодезоксихолевая кислота (УДХК), препараты янтарной кислоты (Ремаксол), липоевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) [26].

В случае обнаружения признаков фиброза печени у больных НЖБП необходимо назначать гепатопротекторы, замедляющие процесс фиброгенеза, поскольку на этом фоне не только значимо возрастают риски трансформации заболевания в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, но и усугубляются проявления эндотелиальной дисфункции, приводящие к сердечно-сосудистым катастрофам [27]. В этой

связи представляют интерес сведения о снижении выраженности гипергомоцистеинемии на фоне применения препарата ремаксол, что существенно может уменьшать риск кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных [28].

Восстановление эффективной ГЭЦ желчных кислот является надежной мерой профилактики возникновения и прогрессирования ЖКБ и НЖБП. Препаратами, влияющими на все этапы энтерогепатической циркуляции: синтез желчных кислот, холерез, выведение токсичных желчных кислот, является УДХК (Урдокса). Дополнительно могут применяться средства, улучшающие состояние кишечной стенки, процессы пищеварения и всасывания в тонкой кишке: ферменты, про- и пребиотики, энтеросорбенты, селективные спазмолитики (Одестон).

Медикаментозная терапия ЖКБ предусматривает использование УДХК в качестве литолитического средства при наличии билиарного сладжа, холестериновых конкрементов диаметром до 20 мм, сохраненной сократительной функции желчного пузыря и проходимости холедоха, заполнении желчного пузыря камнями менее 50%.

В своей клинической практике мы пользуемся препаратом УДХК — Урдокса, который представляет качественный препарат УДХК с биэквивалентностью, адекватной референтному препарату.

Это лекарственное средство оказывает профилактическое действие в отношении развития холедохолитиаза у пациентов, перенесших холецистэктомию. Помимо УДХК, улучшающей реологические свойства желчи, в качестве адъювантной терапии при ЖКБ применяются препараты, нормализующие моторику желчного пузыря, тонкой кишки, сфинктера Одди (Одестон); восстанавливающие нормальный состав кишечной микробиоты (про- и пребиотики, кишечные антисептики); улучшающие процессы пищеварения и всасывания (ферменты, буферные антациды).

В терапии дислипидемии у больных ЖКБ и НЖБП важно соблюдать принцип безопасности в отношении гепатотоксичности липидснижающих препаратов. В последние годы появились сведения об относительной безопасности применения розувастатина, учитывая его эффекты в отношении повышения ЛПВП. Необходимо подчеркнуть, что статины назначают у всех пациентов, не только с НЖБП, при повы-

шении трансаминаз не более 3 норм. Использование фибратов при ЖКБ ограничено, поскольку они способствуют образованию камней в желчном пузыре. В случае выраженной гиперхолестеринемии возможно применение селективного ингибитора абсорбции холестерина в тонкой кишке — эзетимиба, который уменьшает поступление холестерина в печень.

Следует отметить позитивные эффекты УДХК в отношении ее гипохолестеринемического эффекта, за счет активации фарнезоид Х-ассоциированного рецептора и рецептора TGR-5, а также снижения секреции холестерина в желчь. Кроме того, УДХК повышает расход энергии и основной обмен [29]. По сути, препарат является важным средством «терапии сопровождения» у больных, получающих статины.

В заключение необходимо отметить, что, учитывая «лавинообразный» рост заболеваемости гепатобилиарной системы метаболического генеза, связанный с воздействием множества ФР, требуется дальнейшее изучение патогенетических механизмов взаимосвязи ЖКБ и НЖБП, поиск предикторов прогрессирования этих состояний и универсальных способов их терапии. Наиболее взвешенный подход следует применять в отношении определения показаний для холецистэктомии, так как данная операция является ФР развития и прогрессирования НЖБП. На сегодняшний день наибольшей доказательной базой в отношении эффективного лечения пациентов с сочетанием ЖКБ и НЖБП является: уменьшение влияния ФР, лечебное питание, аэробные физические нагрузки, применение препаратов, улучшающих ГЭЦ, реологические свойства желчи, обладающих антиоксидантным и антифибротическим потенциалом. Разумеется, универсальных средств не существует, но в наибольшей степени отвечают этим требованиям УДХК в сочетании с селективным спазмолитиком (Гимекромон). Важным аспектом лечения является улучшение кишечной микробиоты, которая служит мощным фактором регуляции холестеринового обмена, метаболизма желчных кислот и углеводов. ■

Литература

1. Bonfrate L., Wang D. Q., Garruti G., Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014, Aug; 28 (4): 623–635.

2. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016, Jul; 64 (1): 73–84.
3. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J Hepatol. 2015 Apr; 62 (1 Suppl): S47–64.
4. Chen L. Y., Qiao Q. H., Zhang S. C., Chen Y. H., Chao G. Q., Fang L. Z. Metabolic syndrome and gallstone disease // World J Gastroenterol. 2012, 18, p. 4215–4220.
5. Mendes-Sanchez et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease // World J Gastroenterol. 2005; 11 (11): 1653–1657.
6. Reddy S. K., Zhan M., Alexander H. R., El-Kamary S. S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders // World J Gastroenterol. 2013, Dec 7; 19 (45): 8301–8311.
7. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // Лечащий Врач. 2010. № 2. С. 43–45.
8. Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. Приложение 29. 2007. Т. 1. № 17. С. 65.
9. Fracanzani A. L., Valenti L., Russello M. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. PLoS One. 2012; 7 (7): e41183. DOI: 10.1371/journal.pone.0041183. Epub 2012 Jul 25.
10. García-Monzón C., Vargas-Castrillón J., Porrero J. L. et al. Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones // Liver Int. 2015 Aug; 35 (8): 1983–1991.
11. Liew P. L., Lee W. J., Wang W. et al. Fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and gallbladder disease in morbid obesity // Obes Surg. 2008; 18: 847–853.
12. Yener O., Aksoy F., Demir M. et al. Gallstones associated with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome // Turk J Gastroenterol. 2010; 21: 411–415.
13. Loria P., Lonardo A., Lombardini S. et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors // J Gastroenterol Hepatol. 2005 Aug; 20 (8): 1176–1184.
14. Gurusamy K. S., Davidson B. R. Gallstones // BMJ. 2014, Apr 22; 348: g2669. DOI: 10.1136/bmj.g2669.
15. Biddinger S. B., Haas J. T., Yu B. B., Bezzy O., Jing E. et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. Nat Med. 2008. 14: 778–782.
16. Ruhl C. E., Everhart J. E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population // Am J Gastroenterol. 2013, Jun; 108 (6): 952–958.
17. Kwak M. S., Kim D., Chung G. E. et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population // World J Gastroenterol. 2015, May 28; 21 (20): 6287–6295.
18. Amigo L., Husche C., Zanlungo S. et al. Cholecystectomy increases hepatic triglyceride content and very-low-density lipoproteins production in mice // Liver Int. 2011, Jan; 31 (1): 52–64.
19. Nervi F., Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? // Am J Gastroenterol. 2013, Jun; 108 (6): 959–961.
20. Van Dijk A. H., Lamberts M., van Laarhoven C. J. et al. Laparoscopy in cholecysto-choledocholithiasis // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014, Feb; 28 (1): 195–209.
21. Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Браценкова А. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: вопросы и ответы. СПб: ИнформМед, 2010. 56 с.
22. Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Богданов П. Н. Алгоритм ведения пациентов с желчно-каменной болезнью // Лечащий Врач. 2011. № 2. С. 22–28.
23. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol. 2016, Jun; 64 (6): 1388–1402.
24. Дударенко С. В., Коваленко А. Л., Прокопенко С. М., Белогурова Е. В. Применение ремакосла в терапии метаболического синдрома у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и сахарным диабетом 2 типа // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. Вып. 30. № 6. С. 89–94.
25. Стельмах В. В., Козлов В. К. Метаболическая коррекция при дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени как новая стратегия терапии // Терапевтический архив. 2013. Вып. 85. № 4. С. 71–76.
26. Lindor K. D. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatology. 39: 770–778.
27. Ekstedt M., Hagström H. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up // Hepatology. 2015, May; 61 (5): 1547–1554.
28. Женило В. М., Авсарагова А. З., Астахова З. Т. Повышение эффективности терапии больных инфарктом миокарда, осложненным недостаточностью кровообращения // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79. № 3. С. 13–17.
29. Haedrich M., Dufour J. F. UDCA for NASH: end of the story? // J Hepatol. 2011, May; 54 (5): 856–858. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.009. Epub 2010 Oct 25.

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)



Лечение заболеваний печени и желче- выводящих путей

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии
с Европейским стандартом GMP

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (симптоматическое лечение)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (муковисцидоз)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза



www.obolenskoe.ru

РЕКЛАМА

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Регистрационный номер: ЛСР-001873/09.

Соответствует требованиям GMP



Лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Место препаратов нитрофуранового ряда в современных условиях

А. Н. Казюлин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Резюме. Привлекательность нитрофуранов при лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП) определяется сочетанием высокой природной активности против всех значимых возбудителей неосложненной ИМП и низкой цены. Из производных нитрофурана следует применять только препараты нитрофурantoина и фуразидина, причем, по данным большого числа исследований, фуразидин менее токсичен и лучше переносится.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, резистентность уропатогенных штаммов к антибактериальным препаратам, нитрофураны.

Abstract. Attractiveness of nitrofurans in treatment of urinary tract infections is defined by combination of high natural activity against all important pathogens of urinary tract infections and low prices. Only nitrofurantoin and furazidin drugs should be used, and, according to many researches, furazidin is less toxic and better tolerated.

Keywords: urinary tract infections, resistance of uropathogenic strains to antibiotics, nitrofurantoin-derivatives.

В настоящее время инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются самыми распространенными бактериальными инфекциями в мире [1, 2]. Соответственно ИМП входят в 20 наиболее частых причин обращения пациентов к врачу общей практики и терапевту [3]. Однако в Европе отсутствуют данные о влиянии ИМП на качество жизни пациентов, экономических затратах, связанных с данными инфекциями [4]. В США на ИМП приходится 8,6 млн визитов к врачу в 2007 г. (84% из них приходятся на женщин) [5]. Около 15% всех амбулаторно назначаемых в США антибиотиков общей стоимостью более 1 млрд долларов в год выписываются по поводу ИМП [6]. Прямые и косвенные затраты на внебольничные ИМП превышают 1,6 млрд долларов США в год [7]. В России ежегодно регистрируется около 36 млн случаев острого цистита (в среднем 0,5–0,7 эпизода заболевания на одну

женщину в год). Заболеваемость острым пиелонефритом составляет 15,7 случая на 100 тыс. населения в год [1, 8]. Необходимо отметить, что диагностика и лечение неосложненной ИМП не вызывает, как правило, затруднений [3]. Однако проблема микробиологического выздоровления с эрадикацией уропатогена остается одной из актуальных, так как она определяет профилактику рецидивов и обострений данных заболеваний [1].

Спектр возбудителей неосложненных ИМП и частота их резистентности к антибактериальным препаратам

Причиной неудачи эрадикации уропатогена, с переходом неосложненного течения ИМП в осложненное, часто является высокий уровень резистентности возбудителей к наиболее широко используемым антибактериальным средствам в регионе. Именно поэтому рекомендовано регулярно обновлять данные об особенностях чувствительности возбудителей ИМП и пересматривать рекомендуемые схемы лечения.

С этой целью в настоящее время в мире регулярно проводятся многоцентровые клинические и эпидемиологические исследования [1, 9]. Считается, что если уровень резистентности к какому-либо антимикробному препарату в регионе составляет более 10–20%, это является предпосылкой ограничения его использования в качестве эмпирической терапии [10].

Так, по данным Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) спектр возбудителей неосложненных инфекций верхних и нижних мочевыводящих путей сходен, при этом *Escherichia coli* является причинным патогеном в 70–95%, *Staphylococcus saprophyticus* — в 5–10% случаев, более редко встречаются другие энтеробактерии, такие как *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp. (уровень доказательности 2a) [Урологические инфекции, 2011]. По данным исследователей из США *E. coli* вызывает развитие 75–95% случаев неосложненного цистита и пиелонефрита [5]. Крупнейшее международное исследование ECO.SENS, включившее 4734 пациентки не старше

65 лет в 252 клиниках в 16 странах Европы и в Канаде выявило следующий спектр возбудителей: у 77,7% ИМП была вызвана *E. coli*, у 5,2% — *Proteus mirabilis*, у 2,8% — *Klebsiella* spp., у 3,9% — другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, у 4,6% — *Staphylococcus saprophyticus* и у 5,8% — прочими микроорганизмами. Причем отсутствие чувствительности у выделенных штаммов микроорганизмов к ампициллину имело место в 29,8% случаев, сульфаметоксазолу — в 29,1%, триметоприму — в 14,8% случаев. Устойчивость штаммов *E. coli* к ципрофлоксацину, Ко-амоксиклаву, нитрофуранам, гентамицину и фосфомицину трометамолу была выявлена менее чем у 3% пациентов [11].

При исследовании чувствительности микроорганизмов, выделенных от больных ИМП, к 10 антимикробным препаратам, проведенном в России в 1999 г., было выявлено, что наиболее низкий уровень резистентности энтеробактерий был к фторхинолонам (нофлоксацину и ципрофлоксацину) и нитрофурантоину (частота выделения резистентных штаммов составила 2,6–2,9%). К ампициллину и ко-тримоксазолу этот показатель был на уровне 33,3% и 20,3%, к гентамицину и нефторированному хинолонам составил 4,4–5,9% [12].

По данным исследований резистентности уропатогенной флоры к антибактериальным препаратам, проведенным в Москве [13] и 4 городах России [14] в начале 2000-х годов, частота устойчивости *E. coli* к налидиксовой кислоте варьировала от 8,9% до 22,2%, между ципрофлоксацином и левофлоксацином была отмечена полная перекрестная резистентность, ее частота варьировала от 4,8% до 16%. К ампициллину были устойчивы 33,9–40,6% штаммов, к защищенным пенициллинам — 12,1–25,9%, к цефуроксиму — 0,8–6,8%, устойчивость к цефалоспорином III поколения — 0–3,1% штаммов, к нитрофурантоину — 1,2–11,6%. Наибольший уровень устойчивости был отмечен к ко-тримоксазолу — 19,4–31%. Среди более редких грамотрицательных возбудителей ИМП (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp. и др.) частота устойчивости ко всем антибактериальным препаратам была на 5–7% выше [15].

По состоянию на 2010–2011 гг. в Московском регионе основными возбудителями острого неосложненного цистита у женщин детородного возраста являлись: *E. coli* (81%),

Klebsiella pneumoniae (6,9%), *Staphylococcus epidermidis* (5,2%) и *Enterococcus* spp. (5,2%). Наибольшая чувствительность возбудителей отмечена к левофлоксацину (98,3%), фосфомицину (94,8%) и ко-тримоксазолу (100%), отмечена резистентность *Escherichia coli* к амоксициллину/клавуланату и ампициллину — в 21,2% и 10,6% случаев соответственно, всех уропатогенов — в 22,4% и 13,8% случаев соответственно [16].

В рамках проспективного исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП в различных субпопуляциях пациентов — ДАРМИС (2010–2011 гг.) были проанализированы 903 внебольничных штамма уропатогенов из 26 центров (поликлиник и стационаров) 18 городов России [9]. В исследование включались штаммы, полученные от детей и взрослых обоего пола всех возрастных групп с острыми (и обострением хронических) внебольничными ИМП, включая беременных с бессимптомной бактериурией при выделении возбудителя в диагностически значимом титре согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU). Из полученных 518 штаммов уропатогенов в субпопуляции взрослых 429 штаммов (82,8%) были выделены от небеременных пациенток и 89 штаммов (17,2%) от пациентов мужского пола. Общая доля представителей семейства *Enterobacteriaceae* составила 80,5%, из них *E. coli* — 63,5%, *K. pneumoniae* — 8,9%, *P. mirabilis* — 3,5%, *Enterobacter* spp. — 2,1%, другие — 2,5%. Кроме того, в структуру возбудителей ИМП входили: *E. faecalis* — 6,6%, *Staphylococcus* spp. — 6,2%, *P. aeruginosa* — 3,1%, другие — 3,7%.

Наибольшей активностью в отношении *E. coli* обладали фосфомицин (98,5%), нитрофураны — 98,2% и цефтибутен — 92,7%; в отношении всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* — фосфомицин (92,1%), цефтибутен (88,5%) и нитрофураны (86,4%). Чувствительностью к цефиксиму обладали 87,5% штаммов *E. coli* и 82,1% всех штаммов *Enterobacteriaceae*. У взрослых отмечалась высокая частота выделения резистентных штаммов *E. coli* к ампициллину (46,6%), пиперацillinу (42,2%), ингибиторозащищенным пенициллинам — ампициллину/сульбактаму (40,1%) и амоксициллину/клавуланату (41,7%), триметоприму/сульфаметоксазолу (26,8%), фторхинолонам — ципрофлоксацину (20,1%)

и левофлоксацину (19,5%). Показатели резистентности штаммов семейства *Enterobacteriaceae* были выше показателей резистентности для штаммов *E. coli* и составили: для ампициллина — 54,6%, пиперациллина — 44,1%, ампициллина/сульбактама — 43,6%, амоксициллина/клавуланата — 43,9%, триметоприма/сульфаметоксазола — 26,9%, ципрофлоксацина и левофлоксацина — 22,1% и 21,6% соответственно [9].

На основании данных, приведенных выше, и других исследований следует вывод о наличии отчетливой тенденции к росту устойчивости уропатогенных штаммов, в первую очередь *E. coli*, к антибактериальным препаратам, которые традиционно широко назначаются при внебольничных ИМП. На этом фоне сохраняется низкий уровень устойчивости *E. coli* к нитрофуранам и цефалоспорином III поколения.

Место нитрофуранов в лечении неосложненных ИМП

В данной ситуации следует, что привлекательность нитрофуранов для практической медицины определяется сочетанием высокой природной активности против всех значимых возбудителей неосложненной ИМП и низкой цены, причем высокая клиническая эффективность в числе прочего зависит от комплайенса пациентов, который в существенной мере определяется стоимостью лечения.

Нитрофураны как антибактериальные средства известны с 1940-х годов. После введения в клиническую практику ряда новых антимикробных препаратов интерес к нитрофуранам резко упал. Фторхинолоны значительно потеснили нитрофураны в лечении ИМП и инфекций желудочно-кишечного тракта, причем нитрофураны на Западе оказались почти забыты. Так, в 1998 г. очередное 29-е издание широко известного в США справочника для практикующих врачей «Вашингтонское руководство по лекарственным средствам» вообще не упомянуло даже наиболее известный представитель нитрофуранов — нитрофурантоин (Фурадонин). Однако десятилетие спустя 32-е издание [17] данного руководства констатировало, что нитрофурантоин в лечении ИМП «переживает второе рождение» [18].

Механизм действия нитрофуранов

Механизм действия нитрофуранов на микробную клетку и в частности

уропатоген многофакторный. Наиболее подробно изучен механизм действия нитрофурантоина (а следовательно, и его аналога — фуразидина), который не похож на другие антимикробные средства. Он состоит в повреждении рибосомальных белков бактерий, что приводит к нарушению сразу многих параметров жизнедеятельности бактерии — подавлению синтеза белка, аэробного энергетического метаболизма, синтеза нуклеиновых кислот и клеточной стенки. Нитрофураны являются акцепторами кислорода и нарушают процесс клеточного дыхания, кроме того, они ингибируют активность ряда дыхательных ферментов клетки (пируват оксидазы, глутатион редуктазы, альдегид дегидрогеназы). Препараты подвергаются внутриклеточной трансформации: происходит процесс восстановления нитрогруппы под действием бактериальных флавопротеинов. В результате образуются метаболиты нитрофуранов, которые оказывают цитотоксическое действие. Препараты ингибируют биосинтез ДНК микроорганизмов и в меньшей степени РНК. Механизм действия нитрофуранов специфичен только для препаратов этой группы [18–25]. В эксперименте *in vitro* выявлен отчетливый антиоксидантный эффект Фурагина (фуразидина) [26].

Столь многофакторное нарушение обмена микробной клетки является основой главного преимущества нитрофурантоина и его аналога фуразидина относительно других антибактериальных средств — чрезвычайно низкой вероятности возникновения к нему резистентности микроорганизмов, что и демонстрируют результаты клинических исследований, приведенные выше. Последнее обстоятельство является основой клинического применения нитрофурантоина. Следует учитывать и то, что правила рациональной химиотерапии требуют отдавать предпочтение антимикробным препаратам с узким спектром активности. Так, нитрофурантоин и фуразидин обладают более узким по сравнению с фторхинолонами спектром антибактериальной активности, что позволяет избежать развития нарушений микробиоты кишечника, тем более что для предотвращения развития устойчивости к антибактериальным препаратам нерационально использовать мощные противомикробные средства с широким спектром активности при относительно легких инфекциях [18, 27, 28].

Биологические жидкости (кровь, сыворотка крови, моча, ликвор и др.) не снижают антибактериальную активность нитрофуранов; активность препаратов не изменяется в присутствии парааминобензойной кислоты и новокаина. Антагонистами нитрофуранов являются витамины группы В, которые могут препятствовать ингибированию нитрофуранами дыхательных ферментов клетки. Указывают на антагонизм между нитрофурантоином и фуразидином с налидиксовой кислотой, что может снижать терапевтический эффект хинолона [20, 21].

Антимикробный спектр действия нитрофуранов

Включает микроорганизмы, имеющие значение в патологии гнойно-воспалительных процессов и кишечных инфекций у человека. К ним относятся: 1) большая группа грамотрицательных аэробных бактерий — *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Aerobacter faecalis*, *Aerobacter aerogenes*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus* spp.; 2) грамположительные аэробные бактерии *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (в первую очередь *S. pyogenes*), *Corynebacterium* spp.; 3) патогенные грибы — *Candida albicans*, *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp.; 4) некоторые простозоа — *Trichomonas vaginalis*, *Lamblia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* [18, 21].

Проблема лекарственной резистентности применительно к нитрофуранам

Резистентность носит перекрестный характер только в пределах данного класса препаратов. Штаммы бактерий, устойчивые к сульфаниламидам, β-лактамам, аминогликозидам, хлорамфениколу, тетрациклам, фторхинолонам, остаются чувствительными к нитрофуранам, однако при нарушении транспортных систем клетки можно предположить развитие перекрестной резистентности между нитрофуранами и другими классами антибактериальных препаратов [21].

Соответственно, анализ результатов широкого изучения чувствительности клинических штаммов бактерий при ИМП к спектру антибактериальных препаратов подтверждает медленное развитие лекарственной резистентности бактерий к нитрофуранам, несмотря на применение этих препаратов в клинической практике более 70 лет (с 1944 г.) [9, 11, 12, 15, 21, 29].

Фармакокинетика

Большинство нитрофуранов после введения внутрь достаточно хорошо всасывается, их биодоступность варьирует в пределах от 50% до 90–95%. Практически не всасывается нифуроксазид. Нитрофураны не обеспечивают терапевтических концентраций в крови и тканях, так как быстро выводятся из организма, главным образом почками, преимущественно путем клубочковой фильтрации. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из крови для большинства препаратов находится в пределах 1 ч, соответственно, их концентрации в плазме крови низкие и варьируют в значительных пределах. Терапевтический уровень препаратов (концентрации, значительно превышающие минимальные подавляющие концентрации — МПК) достигается только в моче и в содержимом кишечника. В зависимости от особенностей метаболизма нитрофурана в организме находится и уровень активного препарата в моче. Препараты, которые метаболизируют в организме в меньшей степени, накапливаются в моче в очень высоких концентрациях, обеспечивающих бактерицидное действие в отношении основных возбудителей ИМП. К ним относятся нитрофурантоин и Фурагин [18, 21].

Нитрофураны плохо проходят через гистогематические барьеры, некоторые препараты (нитрофурантоин) в незначительных количествах могут проникать в грудное молоко. Нитрофураны метаболизируют главным образом в печени, частично в мышечной ткани и стенке кишечника [21].

Переносимость, побочные эффекты

Нитрофураны характеризуются узкой терапевтической широтой и применяются в низких терапевтических дозах. Нитрофурантоин и нитрофуран (Фурацилин) более токсичны (ЛД₅₀ при введении внутрь на уровне 166 мг/кг), значительно лучше переносятся фуразидин (Фурагин) и фуразолидон (ЛД₅₀ 2813 и 1807 мг/кг соответственно). Для фуразидина характерна и наиболее высокая максимальная переносимая доза (2000 мг/кг при одноразовом введении препарата внутривенно в опытах на мышах) [19, 21].

При применении в клинике нитрофураны могут вызывать боль и дискомфорт в эпигастриальной области, потерю аппетита, тошноту, реже диа-

рею и рвоту, атаку панкреатита, транзиторное повышение трансаминаз. Аллергические реакции на нитрофураны перекрестны ко всем производным 5-нитрофурана и могут проявляться в виде кожной сыпи и зуда, артралгий и миалгий, эозинофилии, лихорадки, очень редко — анафилактического шока. Редкими нежелательными реакциями являются: 1) реакции со стороны дыхательной системы (аллергический пневмонит — боль в области грудной клетки, кашель, затруднение дыхания, повышение температуры тела) чаще у больных пожилого возраста, появляются в течение первой недели лечения, обычно обратимы после прекращения лечения; легочный фиброз; 2) реакции со стороны нервной системы в виде головокружения, сонливости и состояния усталости, головной боли; возникновение полинейропатий (онемение, покалывание, жжение кожи лица, периферические нейропатии, мышечная слабость); 3) гематологические реакции (гранулоцитопения, лейкопения, анемия, снижение агрегации тромбоцитов, очень редко — гемолитическая анемия) [18, 21].

Риск возникновения нежелательных реакций возрастает при нарушении функции почек и применении препаратов, блокирующих канальцевую секрецию. При этом снижается эффективность антибактериальной терапии при ИМП, так как не обеспечиваются необходимые терапевтические концентрации в моче и повышается риск нежелательных реакций за счет увеличения исходного препарата и его метаболитов. При снижении функции печени риск нежелательных реакций повышается в связи со снижением метаболизма препарата в печени и повышением концентрации свободного нитрофурана в крови. Риск гематологических реакций, пневмонита, легочного фиброза при терапии нитрофуранами повышается при совместном их применении с препаратами, угнетающими кроветворение, у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Нитрофураны обладают лишь незначительной нефротоксичностью [21].

Необходимо отметить некоторые особенности нежелательных реакций в зависимости от препарата. При терапии Фуразолидоном и одновременном приеме алкоголя в ряде случаев возможна несовместимость по типу дисульфирамоподобных реакций; больной не должен применять алкогольные напитки во время лечения и в течение

4 дней после отмены препарата. Фуразолидон действует как ингибитор моноаминоксидазы (МАО), что при превышении дозировки препарата у некоторых больных может вызвать внезапное повышение артериального давления. Препарат не следует применять одновременно с ингибиторами МАО, в том числе с трициклическими антидепрессантами, следует избегать употребления продуктов, содержащих тирамин и другие сосудосуживающие амины [21]. В настоящее время не назначается при ИМП, так как не создает терапевтических концентраций в моче [18, 27, 28]. Нитрофурантоин не следует назначать одновременно с препаратами, оказывающими нейротоксическое и гепатотоксическое действие; при превышении терапевтических доз (от 10 мг/кг в сутки и выше) возможна умеренная задержка сперматогенеза. Больным с заболеваниями дыхательных путей назначать с осторожностью под наблюдением врача (риск развития пневмонита) [20, 21]. Фуразидин аналогичен нитрофурантоину, но менее токсичен и лучше переносится [18, 20–22, 30–34].

Особые условия применения

По современным представлениям [18] применение нитрофурантоина безопасно на раннем сроке беременности, однако противопоказано начиная с 38-й недели и позже из-за потенциального риска развития гемолитической болезни новорожденных [35]. Применение нитрофурантоина разрешено при грудном вскармливании и у детей старше одного месяца [35]. Фуразидин распространен исключительно в СНГ и ряде стран Восточной Европы, поэтому он не имеет категорий Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) риска при беременности. Согласно имеющимся данным, как и нитрофурантоин, фуразидин не противопоказан ни беременным, ни кормящим женщинам [28]. Следует упомянуть исследование случай-контроль, проведенное в Венгрии, включившее 38 151 беременную женщину, родивших младенцев без каких-либо дефектов (контрольная группа), и 22 865 беременных женщин, у новорожденных или плодов которых были врожденные аномалии (группа случаев) в период между 1980 и 1996 годами. В обеих группах 0,7% женщин получали фуразидин. Анализ случай-

контроль не выявил тератогенного потенциала использования фуразидина во время 2–3 месяцев беременности, т.е. в критический период для развития крупных врожденных аномалий [36]. В педиатрии разрешено применение препаратов фуразидина также с одного месяца жизни. Нитрофурантоин ослабляет действие налидиксовой кислоты. Считается нецелесообразным назначать следующие сочетания: Фурагина с Левомицетином, Фурагина с сульфаниламидами [37].

Показания к применению

Основная область применения нитрофуранов как химиотерапевтических препаратов в соответствии с антимикробной активностью и фармакокинетическими свойствами — это бактериальные ИМП, в первую очередь острые неосложненные процессы, и некоторые острые кишечные инфекции — бактериальные диареи и шигеллез [21, 38–40]. Среди нитрофурановых препаратов за рубежом широко используется нитрофурантоин, в нашей стране более распространен Фурагин. По данным большого числа авторов фуразолидон и фуразидин рекомендуются для лечения острого цистита, длительной супрессивной терапии хронического пиелонефрита [4, 18, 24, 25, 27, 28, 35, 41–45]. Есть мнение о целесообразности назначения нитрофуранов и при остром неосложненном пиелонефрите [21, 46], в качестве альтернативных средств лечения неосложненных ИМП [47].

Современные рекомендации [40, 47, 48] в эпоху глобального роста устойчивости уропатогенов к ампициллину и ко-тримоксазолу обосновывают в качестве эмпирической терапии острого цистита назначение фторхинолона в течение 3 дней, или фосфомицина однократно, либо нитрофурана в течение 7 дней.

Также имеются рекомендации, что при необходимости проведения терапии уросептиками длительно, со сменой препаратов каждые 7–10 дней, целесообразно последовательно применять препараты, действующие на бактериальную стенку и на метаболизм бактериальной клетки: Пенициллин и Эритромицин, цефалоспорины и Левомицетин, цефалоспорины и нитрофураны для предупреждения выживания протопластных и L-форм бактерий [37].

Фуразидин и нитрофурантоин целесообразно назначать также «уязви-

мым» категориям населения — детям, беременным и кормящим женщинам, так как альтернативные препараты — фторхинолоны противопоказаны в педиатрии (до 18-летнего возраста), при лактации и не являются полностью безопасными при беременности (категория C, согласно классификации FDA, т. е. риск для плода не может быть исключен) [21, 28, 35].

Противопоказания к применению: аллергические реакции на нитрофураны, почечная недостаточность (нитрофурантоин, фуразидин); тяжелая патология печени (Фуразолидон), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность — III триместр (нитрофурантоин), новорожденные [28].

Заключение

В настоящее время одной из основных проблем терапии ИМП является высокий уровень резистентности возбудителей к наиболее широко используемым антибактериальным средствам. Для включения в схему лечения неосложненных ИМП из производных нитрофурана следует применять только препараты нитрофурантоина и фуразидина, так как анализ результатов широкого изучения чувствительности клинических штаммов бактерий при ИМП выявил медленное развитие лекарственной резистентности бактерий к ним, несмотря на длительный срок их применения. В то же время, по данным большого числа исследований, фуразидин менее токсичен и лучше переносится. Немаловажным фактором, который, в числе прочего, обеспечивает высокий комплайнс пациентов, является достаточно низкая стоимость препарата. С этих позиций внимание клиницистов может привлечь препарат фуразидина — Урофурагин, который сочетает в себе высокую клиническую эффективность при лечении ИМП за счет присущей фуразидину низкой частоты резистентности к нему уропатогенной флоры, экономическую доступность и высокую культуру производства в соответствии с критериями GMP (Good Manufacturing Practice). ■

Литература

1. Локшин К. Л. Лечение острых неосложненных инфекций нижних и верхних мочевых путей (цистита и пиелонефрита): место фторхинолонов в современных условиях // Эффективная фармакотерапия. 2014; 15.

№ 2: 8–13.

2. Foxman B., Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs // Infect. Dis. Clin. North Am. 2003; 17 (2): 227–241.
3. Архипов Е. В., Сигитова О. Н., Богданова О. Р. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиций доказательной медицины // Вестник современной клинической медицины. 2015; 8 (6): 115–120.
4. Сняжкова Л. А. Антибактериальная терапия острого цистита в эру растущей резистентности возбудителей // Терапевтический архив. 2014; 4: 125–129.
5. Hooton T. M. Uncomplicated urinary tract infection // New Engl J Med. 2012; 366: 1028–1037.
6. Naber K. G., Schito G., Botto H. et al. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy // Eur Urol. 2008; 54 (5): 1164–1175.
7. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am J Med. 2002; 113 (Suppl 1 A): 5 S–13 S.
8. Лоран О. Б. Эпидемиологические аспекты инфекций мочевыводящих путей. Материалы международного симпозиума «Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных». М., 1999. С. 5–8.
9. Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В., Эйдельштейн М. В., Шевелев А. Н., Гринев А. В., Перепанова Т. С., Козлов Р. С., исследовательская группа «ДАРМИС». Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2012; 14 (4): 280–302.
10. Warren J. W., Abrutyn E., Hebel J. R., Johnson J. R., Schaeffer A. J., Stamm W. E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA) // Clin Infect Dis. 1999; 29 (4): 745–758.
11. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project // J. Antimicrob. Chemother. 2003; 51 (1): 69–76.
12. Страчунский Л. С. Норфлоксацин (Нолицин) в лечении инфекций мочевыводящих путей. Инфекции мочевыводящих путей у амбулаторных больных. Материалы международного симпозиума, М., 1999. С. 29–32.
13. Сидоренко С. В., Иванов Д. В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I // Антибиотики и химиотерапия 2005, 50: 3–10.
14. Рафальский В. В., Страчунский Л. С., Кречикова О. И., Эйдельштейн И. А., Ахметова Л. И., Бабкин П. А., Гугуцидзе Е. Н., Ильина В. Н., Коган М. И., Копылов В. В. et al. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований UTIAP-I и UTIAP-II // Урология. 2004: 13–17.
15. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство Престо, 2014. 121 с.
16. Локшин К. Л., Геворкян А. Р., Евдокимов М. Е. и др. Анализ эффективности стандартной антибиотикотерапии и риска рецидивирования острых неосложненных циститов у женщин детородного возраста. Открытое рандомизированное сравнительное исследование // Consilium medicum. 2012; 14 (4): 51–56.
17. Cooper D. H. et al. The Washington Manual™ of Medical Therapeutics. 32 nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. P. 354.
18. Вдовиченко В. П., Бронская Г. М., Коршак Т. А., Казакевич Д. В., Соколов Н. К., Шевчук А. Н., Акуленец Е. В. Нитрофураны в фармакотерапии инфекций мочевыводящих путей // Медицинские новости. 2012; 3: 38–41.
19. Блюгер А. Ф. Нитрофураны и их применение в медицине. Рига: Изд-во Академии наук Латвийской ССР, 1958.
20. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Вып. 3. Противомикробные и противовирусные лекарственные средства. USP DI. Русское издание. М.: РЦ «Фармединфо», 1998. С. 317–319, 347–351.
21. Падейская Е. Н. Фурамаг в ряду антимикробных препаратов, производных 5-нитрофурана: значение для клинической практики // Consilium medicum. 2004; 6 (1).
22. Пасечников С. П., Митченко М. И. Применение фурамага при лечении острого пиелонефрита // Урология. 2002; 4: 16–20.
23. Paul H. E., Paul M. F. The Nitrofurans — Chemotherapeutic properties. — Experimental Chemotherapy, Ed. Schnitzer R. J., Hawking F., vol. II, Chemotherapy of bacterial infections, Part I, Academic Press, New-York-London, 1964; 307–370.
24. Hardman J. G. et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9 th ed. McGraw-Hill, 1996. P. 1069.
25. Katzung B. G. Basic & Clinical Pharmacology. 9 th ed. McGraw-Hill, 2009. P. 820–826.
26. Макареewa Е. Н., Лозовская Е. Л., Татиколов А. С., Сапежинский И. И. Фотосенсибилизирующие свойства и антиоксидантная активность фурагина — противомикробного препарата, производного нитрофурана // Биофизика. 1997; 42 (2): 472–479.

Цистит не отпускает от туалета ни на шаг?



*Урофурагин
активен в отношении
большинства бактерий,
вызывающих цистит**



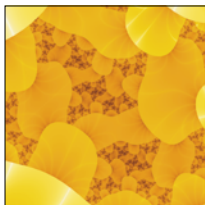
Урофурагин приходит – цистит уходит!

*Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Коршак Т.А., Казакевич Д.В., Соколов Н.К., Щеврук А.Н., Акуленец Е.В. Нитрофураны в фармакотерапии инфекций мочевыводящих путей. Медицинские новости. 2012: 3; 38-41

РЕКЛАМА. Рег.уд. ЛП-003244

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

27. Страчунский Л. С., Белоусов Л. Б., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. М.: Боргес, 2002. С. 143–146.
28. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Н. Белоусова, С. Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007. С. 128–130.
29. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Страчунский Л. С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения у детей // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002; 4 (4): 337–346.
30. Переверзев А. С., Россохин В. В., Адаменко А. Н. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике // Здоровье мужчины. 2002; 3: 24–26.
31. Сахарчук В. П., Лемешев А. Ф. Справочник лечебника. Минск: Издатель Ю. Л. Гладкий, 1994. С. 32.
32. Довбыш М. А. Использование фурамага для лечения и профилактики инфекций верхних мочевых путей // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2002; 1–2: 12–14.
33. Иванов Д. Д., Кушниренко С. В. Современные подходы к лечению рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей // Клиническая иммунология. 2007; 6 (11): 1–3.
34. Шатохина О. В. Сравнительная эффективность противорецидивной терапии фурагином и фурамагом при инфекции мочевой системы у детей // Вестн. педиатр., фармакологии и нутрициологии. 2006. Т. 3, № 6. С. 10–15.
35. Tarascon Pocket Pharmacopoeia. Loma Linda, 2010. 336 p.
36. Cztizel A. E., Rockenbauer M., Sorensen H. T., Olsen J. A population-based case-control teratologic study of furazidone, a nitrofurand derivative treatment during pregnancy // Clin Nephrol. 2000; 53 (4): 257–263.
37. Мкртчян В. Р., Орлов В. А. Тактика применения уросептиков в общей практике // Лечащий Врач. 2008, № 8.
38. Лопаткин Н. А., Деревянко И. И. Программа антибактериальной терапии острого цистита и пиелонефрита у взрослых // Инфекции и антимикроб. тер. 1999; 1 (2): 57–58.
39. Набер К. Г., Бергман Б., Бишоп М. К. и др. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по лечению инфекций мочевыводящих путей и инфекций репродуктивной системы у мужчин // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2002; 4 (4): 347–363.
40. Gupta K., Hooton T. M., Stamm W. E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections // Ann Intern Med. 2001; 135: 41–50.
41. Gilbert D. N., Moellering R. C., Eliopoulos G. M., Chambers H. F., Michael S., Saag M. D. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, (Guide to Antimicrobial Therapy (Sanford)). 40-th edition. 2010. 119 p.
42. Gomella L. G., Haist S. A. Clinician's Pocket Drug Reference. McGraw-Hill, 2004. P. 127–129.
43. Koda-Kimble M. A. et al. Handbook of Applied Therapeutics. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2002. 44.19, 61.4, 61.5.
44. Kostowski W. Farmakologia/Podstawy farmakoterapii. Wyd. II. PZWL, 2001. S. 956–958.
45. Presacco J. Medical Drug Therapy. Lippincott Williams & Wilkins, 2003. P. 339.
46. Белоусов Ю. Б., Мусеев В. С., Лепехин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. 2-е изд. испр. и доп. М.: Универсум паблишинг, 1997. 531 с.
47. Blondeau J. M. Current issues in the management of urinary tract infections // Drugs. 2004; 64 (6): 611–628.
48. Hooton T. M., Besser R., Foxman B. et al. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy // Clin Infect Dis. 2004; 39: 75–80.



IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием 27–29 марта 2017 года

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы

- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

Научная программа

- Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы
- Эпидемиологический надзор за инфекционными и паразитарными болезнями
- Фундаментальные исследования в области эпидемиологии и инфекционной патологии: новое в изучении возбудителей и патогенеза инфекционных заболеваний
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых:
 - инфекционные заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта
 - вирусные гепатиты
 - ВИЧ-инфекция и ассоциированные заболевания
 - новые и возвращающиеся инфекции

- инфекционные болезни центральной нервной системы
- природно-очаговые инфекции
- герпесвирусные инфекции
- туберкулез

- Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема
- Лабораторная диагностика инфекционных болезней
- Противовирусная и антибактериальная терапия инфекционных болезней. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных
- Иммунопрофилактика инфекционных болезней
- Инновации в системе преподавания инфекционных болезней и эпидемиологии в высшей школе

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

www.congress-infection.ru
Тел./факс: (495) 660-6004; e-mail: mtv@mm-agency.ru

Реклама

16+

Стенокардия с высоким уровнем тревоги

С. Д. Курочкина*, кандидат медицинских наук

Е. В. Семенова**

Ю. В. Терещенко**, кандидат медицинских наук

А. А. Семенкин**, доктор медицинских наук, профессор

Г. И. Нечаева**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

* БУЗОО ККД, Омск

** ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. У больных стенокардией ФК II была доказана положительная высокая корреляционная связь между количеством приступов стенокардии и высоким уровнем тревоги. Выявлены особенности воздействия этилметилгидроксипиридина сукцината на симптомы личностной тревоги, количество приступов стенокардии, уровень артериального давления, а также частоту и характер нарушений ритма сердца, показатели вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, тревожность.

Abstract. There was high positive correlation between the number of stenocardia attacks and high level of anxiety in patients with stenocardia FC II. Also, there were some special effects of mexidol such as number of attacks, blood pressure level, and the frequency and nature of cardiac arrhythmias, heart rate variability.

Keywords: ischemic heart disease, stenocardia, anxiety.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) играют решающую роль в эволюции общей смертности в России [1–3]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в структуре ССЗ составляет 26,6%. Среди различных клинических форм ИБС ведущее место занимает стенокардия [4–6].

В формировании стенокардии значительная роль принадлежит изменениям вегетативной регуляции деятельности сердца, что проявляется в особенностях течения заболевания [7]. Ишемическое повреждение является гетерогенным состоянием, но запускает его критическое снижение тканевого кровотока, инициирующее каскад биохимических и молекулярных реакций, участвующих в формировании зоны ишемии. Неконтролируемое образование свободных радикалов (СР), ведущих к апоптозу, является ключевым механизмом повреждения клеток и тканей при патологических процессах, вызванных тканевой ишемией [8, 9]. Возникновение или прогрессирование ИБС сопровождается дисбалансом свободнорадикальных процессов (СРП) за счет увеличения активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), повреждающего клетки и ткани [10]. Клинической реали-

зацией этого повреждения является нарушение функции и целостности органов: при остром коронарном синдроме (ОКС) — это боль и снижение сердечного выброса (СВ), при мозговых инсультах (МИ) — нарушение сознания и очаговая симптоматика. Изменения активности нейрогуморальной системы, активация процессов ПОЛ, прогрессирование дисбаланса СРП и развитие острофазового ответа рассматриваются сегодня как первичные адаптационно-компенсаторные процессы. Одновременно с этим выход их из-под контроля меняет характер указанных процессов с адаптационного на деструктивный [11, 12]. В последние годы накапливается все больше доказательств, что тревога и некоторые другие психопатологические состояния являются независимыми факторами риска ССЗ, увеличивают заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца [13, 14].

В связи с изложенным выше отечественной фармацевтической промышленностью был разработан препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), обладающий антигипоксическим, стресс-протективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Он ингибирует ПОЛ, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид/белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Мексидол модулирует

активность мембраносвязанных ферментов (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, гамма-аминомасляной кислоты, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол повышает содержание в головном мозге дофамина. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран [15, 16].

Препарат улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Антистрессорное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нару-

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

шений, восстановлении циклов сон-бодрствование, снижении дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга [15, 16].

Материал и методы исследования

В исследование было включено 130 пациентов в возрасте от 43 до 60 лет, с диагнозом ИБС, стенокардия ФК II. Диагностику стабильной стенокардии осуществляли в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [5]. У всех пациентов наблюдалось стабильное течение заболевания в течение последнего месяца, отсутствовали на начало исследования острые или обострения хронических воспалительных заболеваний.

Медиана возраста пациентов групп наблюдения и контроля составила 54 года. В зависимости от уровня тревоги пациенты были разделены на две группы: с высоким уровнем тревоги — 1-я группа (n = 66) и с низким уровнем тревоги — 2-я группа (n = 64). Пациенты с высоким и низким уровнями тревоги были рандомизированы методом закрытых конвертов на две подгруппы: 1А (n = 37) и 1Б (n = 29), 2А (n = 39) и 2Б (n = 25). Пациентам подгруппы А к стандартной при стенокардии II ФК терапии был добавлен Мексидол, пациенты подгруппы Б — получали только стандартную терапию. Стандартная терапия включала дезагреганты (Аспирин 75–100 мг), β-блокаторы (бисопролол 5–10 мг), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл 5–10 мг), статины (симвастатин 40 мг/сут). При необходимости больные сублингвально принимали нитроглицерин или нитроспрей (Изокет). Мексидол был назначен в суточной дозе 375 мг в 3 приема. В период наблюдения у пациентов сохранялась выбранная ранее суточная доза антиангинальных препаратов, кратность и время их приема, все пациенты поддерживали прежний образ жизни, физической активности и характер питания. Оценка клинической эффективности лекарственной терапии проводилась в динамике: исходно и через 12 недель наблюдения.

Для решения поставленных задач исследование проводилось в несколько этапов: сбор анамнеза, исследование клинико-функциональных особенностей с помощью записи электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), нагрузочных проб (велоэргометрии),

личностной тревожности (J. Teylor). Для изучения состояния вегетативной нервной системы проводилось суточное мониторирование ЭКГ с определением показателей вариабельности ритма сердца — BPC (SDNN, RMSSD, PNN50) и циркадного индекса, суточное мониторирование артериального давления — АД (СМАД) с определением среднесуточных и средненочных систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индекса времени, вариабельности САД и ДАД, суточного профиля АД, показателей утренней динамики САД и ДАД. Для оценки психического статуса применяли личностную шкалу тревоги, адаптированную Т.А. Немчиновым.

Оценка выборки и проверка нормальности распределения проводились с использованием метода Шапиро — Уилка, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий — с помощью критерия Левене. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica 6.0, «Биостатистика», Microsoft Excel. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее выборочное, σ — стандартное отклонение. При распределении, отличном от нормального, указывали медиану ($V_{0,5}$), 25-й процентиль ($V_{0,25}$) и 75-й процентиль ($V_{0,75}$). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для проверки статистических гипотез применялись непараметрические критерии: для сравнения двух независимых групп — z -критерий Манна—Уитни, для сравнения двух связанных групп — критерий Вилкоксона, для сравнения качественных данных двух групп — критерий χ^2 Пирсона. Причинно-следственные связи определялись в ходе корреляционного анализа Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Большая часть пациентов обеих групп (62,1% и 63% соответственно) предъявляли жалобы на боли за грудиной, провоцируемые физическим и эмоциональным напряжением. Редко пациентов беспокоили нетипичные боли, без четкой связи с физической нагрузкой. Больные первой группы чаще жаловались на головные боли, слабость, утомляемость, беспокойство, чувство страха, снижение настроения, нарушение сна ($p < 0,05$).

В группе 1 (высокого уровня тревоги) отмечалось большее количество приступов стенокардии за неделю ($p = 0,001$)

с большим количеством принимаемых таблеток нитроглицерина ($p = 0,002$). Частота приступов стенокардии в группе 1 составляла 7,0 ($V_{0,25} = 4,0$; $V_{0,75} = 9,0$) в неделю, а в группе 2 (низкой тревоги) ($n = 66$) — 3,0 ($V_{0,25} = 2,0$; $V_{0,75} = 5,0$), число таблеток принимаемого нитроглицерина — 4,0 ($V_{0,25} = 3,0$; $V_{0,75} = 6,0$), 3,0 ($V_{0,25} = 0$; $V_{0,75} = 4,0$) соответственно. При проведении корреляционного анализа количества приступов стенокардии и уровня тревоги коэффициент ранговой корреляции Спирмена в группе с высоким уровнем тревоги был равен 0,793 ($p = 0,001$).

У 54 (82,3%) пациентов с высоким уровнем тревоги частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое достигала 80 уд./мин и более ($p = 0,002$). По исходным данным холтеровского мониторирования ЭКГ, в группе высокой тревоги фиксировалась более высокая средняя ЧСС ($p = 0,036$), регистрировалось большее количество наджелудочковых ($p = 0,003$) и желудочковых ($p = 0,004$) экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма ($p = 0,001$), частоты эпизодов депрессий сегмента ST ($p = 0,006$).

У пациентов группы 1 фиксировались более высокие цифры офисного САД ($p = 0,001$) и ДАД ($p = 0,001$). По данным СМАД, во всех группах пациентов регистрировалось повышенное АД. В группе с высоким уровнем тревоги фиксировались более высокие показатели среднего САД ($p = 0,001$; $T = 2914$; $z = 5,978$), ДАД ($p = 0,003$; $T = 3564,5$; $z = 2,946$) в дневные часы. Отмечены также значимые различия по вариабельности САД и ДАД ($p = 0,001$; $T = 1275$; $z = 1275$ и $p = 0,022$; $T = 1404,5$; $z = 2,283$), среднего пульсового АД ($p = 0,044$; $T = 1442$; $z = 2,016$). В утренние часы в группе высокой тревоги фиксировались более значимые утренние подъемы САД и ДАД ($p = 0,032$; $T = 1423,5$; $z = 2,149$ и $p = 0,005$; $T = 1815,5$; $z = 0,747$).

Исходно у 50% пациентов обеих групп при анализе отмечалось снижение показателей вариабельности ритма сердца (BPC) (SDNN, RMSSD и RNNSS). При этом показатели BPC SDNN ($p = 0,001$; $T = 5270,5$; $z = 5,037$) и RMSSD в группе высокой тревоги ($p = 0,019$; $T = 2032,5$; $z = 2,343$) были статистически значимо ниже, чем в группе низкой тревоги ($p < 0,05$). Исходно снижение показателей BPC в группе высокой тревоги сочеталось с низкими значениями циркадного индекса (менее 1,47) ($p = 0,001$), что

Таблица 1

Динамика количества жалоб в неделю у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 недель на фоне комбинированной и стандартной терапии

Группы Показатели	1-я группа высокой тревоги (n = 66)		2-я группа низкой тревоги (n = 64)	
	1А группа комбинированной терапии (n = 37)	1Б группа стандартной терапии (n = 29)	2А группа комбинированной терапии (n = 39)	2Б группа стандартной терапии (n = 25)
Головная боль	7,0 (4,0; 9,0)*, p1 = 0,001		3,0 (2,0; 5,0)*, p1 = 0,001	
Головная боль через 12 недель	3,0 (2,0; 5,0)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,003	5,0 (2,0; 9,0)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,003	3,0 (3,0; 5,0), p1 = 0,317, p3 = 0,120	3,0 (2,9; 5,8), p1 = 0,317, p3 = 0,073
Слабость, утомляемость до лечения	4,0 (3,0; 6,0)*, p1 = 0,016		2,0 (0; 4,0)*, p1 = 0,016	
Слабость, утомляемость через 12 недель	2 (1,0; 3,0)*, W1, p1 = 0,003, p2 = 0,012	3 (2,0; 3,0)*, W1, p1 = 0,003, p2 = 0,020	2,0 (3,0; 4,0), p1 = 0,230, p3 = 0,340	2,0 (3,0; 5,0), p1 = 0,230, p3 = 0,340
Беспокойство, чувство страха до лечения	24 (22; 27)		5 (2; 7)	
Беспокойство, чувство страха через 12 недель	5 (3; 7)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,001	10 (7; 13)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,003	2 (1; 5), W2, p1 = 0,06, p3 = 0,001	2 (0; 6), W2, p1 = 0,06, p3 = 0,001
Нарушение сна до лечения	19 (16; 23)		5 (3; 8)	
Нарушение сна до лечения через 12 недель	6 (4; 8)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,001	7 (4; 8)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,001	1 (0; 4)*, W2, p1 = 0,03, p3 = 0,026	2 (2; 7), W2, p1 = 0,03, p3 = 0,01
«Мелькание мушек» до лечения	27 (22; 27)		14 (10; 18)	
«Мелькание мушек» через 12 недель	6 (4; 8)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,001	10 (5; 13)*, W1, p1 = 0,003, p2 = 0,003	4 (2; 7)*, W2, p1 = 0,016, p3 = 0,001	6 (3; 8)*, W2, p1 = 0,001, p3 = 0,001
Шум в ушах до лечения	18 (15; 23)		8 (5; 10)	
Шум в ушах через 12 недель	6 (3; 10)*, W1, p1 = 0,023, p2 = 0,001	7 (4; 9)*, W1, p1 = 0,023, p2 = 0,001	4 (3; 7), W2, p1 = 0,07, p3 = 0,001	5 (3; 7), W2, p1 = 0,07, p3 = 0,003
Головокружение до лечения	15 (12; 20)		7 (3; 12)	
Головокружение через 12 недель	4 (2; 7)*, W1, p1 = 0,023, p2 = 0,001	7 (4; 9)*, W1, p1 = 0,023, p2 = 0,001	3 (2; 7), W2, p1 = 0,001, p3 = 0,001	4 (2; 7), W2, p1 = 0,001, p3 = 0,003

Примечание. * p1 — различия статистически значимы по непараметрическому T-критерию Манна–Уитни для несвязанных выборок ($p < 0,05$) групп 1А и 1Б; 2А и 2Б; W1 — p2 — сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для 1А групп и 1Б с данными до лечения; W2 — p3 — сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для 2А и 2Б с данными до лечения.

Таблица 2

Динамика АД и ЧСС у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 недель на фоне комбинированной и стандартной терапии

Группы Показатели	1-я группа высокой тревоги (n = 66)		2-я группа низкой тревоги (n = 64)	
	1А группа комбинированной терапии (n = 37)	1Б группа стандартной терапии (n = 29)	2А группа комбинированной терапии (n = 39)	2Б группа стандартной терапии (n = 25)
САД (мм рт. ст.) до лечения	150 (110; 170)*, p1 = 0,001		135 (110; 156)*, p1 = 0,001	
САД (мм рт. ст.) через 12 недель	120 (110; 135)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,001	130 (110; 135)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,003	120,5 (110; 138), W1, p1 = 0,092, p3 = 0,001	130 (103; 145), p1 = 0,092, p3 = 0,07
ДАД (мм рт. ст.) до лечения	90 (78; 100), p1 = 0,12		89 (70; 90), p1 = 0,12	
ДАД (мм рт. ст.) через 12 недель	75 (70; 80)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,001	80 (70; 85)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,006	70 (74; 90), W2, p1 = 0,081, p3 = 0,001	75 (74; 85), W2, p1 = 0,081, p3 = 0,001
ЧСС (уд./мин) до лечения	89 (70; 100), p1 = 0,001		74 (56; 90), p1 = 0,001	
ЧСС (уд./мин) через 12 недель	58,5 (54; 76)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,001	65 (54; 75)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,012	55,5 (53; 77), W2, p1 = 0,071, p3 = 0,001	60,8 (58; 78), W2, p1 = 0,071, p3 = 0,007

Примечание. * p1 — различия статистически значимы по непараметрическому T-критерию Манна–Уитни для несвязанных выборок ($p < 0,05$) групп 1А и 1Б; 2А и 2Б; W1 — p2 — сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для 1А групп и 1Б с данными до лечения; W2 — p3 — сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для 2А и 2Б с данными до лечения.

свидетельствует об усилении влияния симпатической активности.

Результаты велоэргометрии в обеих группах отражали снижение толерантности к физическим нагрузкам, соответствующее стенокардии II ФК.

На фоне лечения через 12 недель в подгруппе 1А (n = 37) на 50% снизились количество приступов стенокардии в неделю ($p = 0,001$) и потребность в таблетках нитроглицерина ($p = 0,003$) по сравнению с группой высокой тревоги на фоне стандартной терапии. Во 2-й группе с низким уровнем тревоги количество приступов стенокардии и количество принимаемого нитроглицерина через 12 недель не изме-

нилось. Значимых различий между подгруппами 2А и 2Б не было.

В процессе наблюдения к концу 12-й недели у всех пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение головных болей, слабости, утомляемости, беспокойства, чувства страха, снижения настроения, нарушений сна, при этом пациенты в группе высокой тревоги на фоне комбинации стандартной терапии с Мексидолом по сравнению с группой высокой тревоги на фоне стандартной терапии отмечали значимо ($p < 0,05$) более выраженное уменьшение указанных жалоб (табл. 1).

По данным СМАД в подгруппе 1А выявлено уменьшение среднесуточного САД в дневные часы на 10,8% ($V_{0,25} = 110$; $V_{0,75} = 150$; $p = 0,002$). В подгруппе 1Б уменьшение среднесуточного САД составило 6,1% ($p = 0,034$). Медиана среднесуточного ДАД снизилась на 9% по сравнению с исходными данными ($p = 0,001$) со значимыми различиями с группой стандартной терапии ($p = 0,003$). В ночные часы у пациентов подгруппы 1А произошло снижение среднесуточного САД на 3,6% ($p = 0,002$), среднего ДАД на 1,5% ($p = 0,012$) без значимых различий с группой стандартной

Таблица 3

Динамика показателей variability сердечного ритма у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 недель на фоне комбинированной и стандартной терапии

Группы Показатели	1-я группа высокой тревоги (n = 66)		2-я группа низкой тревоги (n = 64)	
	1А группа комбинированной терапии (n = 37)	1Б группа стандартной терапии (n = 29)	2А группа комбинированной терапии (n = 39)	2Б группа стандартной терапии (n = 25)
SDNN до лечения	120 (115; 126), p1 = 0,012		134 (116; 170), p1 = 0,012	
SDNN через 12 недель	131,8 (116; 140)*, W1, p1 = 0,012, p2 = 0,04	134,9 (117; 140)*, W1, p1 = 0,012, p2 = 0,034	130 (117; 136), W2, p1 = 0,067, p3 = 0,02	129,3 (116; 134), W2, p1 = 0,067, p3 = 0,03
RMSSD до лечения	18 (15; 23), p1 = 0,23		19 (70; 90), p1 = 0,23	
RMSSD через 12 недель	24,3 (11; 16)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,002	21,9 (70; 85)*, W1, p1 = 0,001, p2 = 0,002	22 (11; 24), W2, p1 = 0,098, p3 = 0,02	21,7 (11; 23), W2, p1 = 0,098, p3 = 0,02
RNN 50 до лечения	9 (8,0; 15), p1 = 0,022		10 (8; 13), p1 = 0,022	
RNN 50 через 12 недель	6,0 (4,5; 7,0)*, W1, p1 = 0,022, p2 = 0,001	7,60 (5,0; 8,0)*, W1, p1 = 0,022, p2 = 0,001	7,0 (6,2; 8,2), W2, p1 = 0,900, p3 = 0,01	7,0 (6,0; 8,0), W2, p1 = 0,900, p3 = 0,01
ЦИ до лечения	1,5 (1,43;1,6)*, p1 = 0,03		1,35 (1,26; 1,46)*, p1 = 0,03	
ЦИ через 12 недель	1,40 (1,4; 1,62)*, W1, p1 = 0,01, p2 = 0,002	1,48 (1,45;1,57), W1, p1 = 0,07, p2 = 0,002	1,32 (1,42;1,56), W2, p1 = 0,089, p3 = 0,02	1,30 (1,41;1,55), W2, p1 = 0,089, p3 = 0,01

Примечание. * p1 — различия статистически значимы по непараметрическому T-критерию Манна–Уитни для несвязанных выборок ($p < 0,05$) групп 1А и 1Б; 2А и 2Б; W1 — p2 — сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для групп 1А и 1Б с данными до лечения; W2 — p3 — сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для групп 2А и 2Б с данными до лечения.

терапии. Вариабельность САД и ДАД в дневные часы по сравнению с исходными данными в подгруппе 1А снизилась со значимыми различиями с группой стандартной терапии ($p = 0,003$). Кроме того, отмечено понижение среднего пульсового АД в подгруппе 1А ($p = 0,001$) со значимыми различиями с группой стандартной терапии ($p = 0,001$). Во 2-й группе с низким уровнем тревоги фиксировалось снижение среднего САД ($p = 0,002$) и ДАД ($p = 0,002$) в дневные часы по сравнению с исходными данными без значимых различий между группами. В ночные часы во всех группах на фоне лечения достигнуты целевые уровни САД ($p = 0,001$) и ДАД ($p = 0,001$) без различий по группам ($p = 0,067$ и $p = 0,569$). Вариабельность САД ($p = 0,001$) и ДАД ($p = 0,001$) снизилась по сравнению с исходными данными без различий по группам ($p = 0,087$ и $p = 0,091$). Величина утреннего подъема САД в подгруппе 1А была более низкой, чем исходная (на 23%; $p = 0,004$), и статистически значимо отличалась от группы стандартной терапии ($p = 0,001$). Величина утреннего подъема САД во 2-й группе на фоне лечения была ниже, чем исходная, на 13%, ($p = 0,001$) без значимых различий между группами ($p = 0,081$). По величине утреннего подъема ДАД зафиксировано снижение в подгруппе 1А на 14% со статистически значимыми различиями с подгруппой стандартной терапии ($p = 0,001$), во 2-й группе — на 13% без статистически значимых различий.

Скорость утреннего подъема САД в подгруппе 1А снизилась по сравнению с исходной на 25% ($p = 0,002$), ДАД — на 28% ($p = 0,021$) со статистически значимыми различиями с подгруппой стандартной терапии ($p = 0,001$ и $p = 0,001$). Во 2-й группе в целом отмечена положительная динамика по снижению скорости утреннего подъема САД ($p = 0,002$) и ДАД ($p = 0,002$) без различий по подгруппам А и Б ($p = 0,091$ и $p = 0,067$).

По результатам суточного мониторингирования комплексное лечение Мексидолом в составе стандартной терапии в подгруппах 1А и 2А привело к снижению средней ЧСС и максимальной ЧСС в подгруппе 1А со статистически значимыми различиями с группой 1Б ($p = 0,001$), количества пароксизмальных нарушений ритма в группе высокой тревоги (1А) со значимыми различиями с подгруппой стандартной терапии ($p = 0,001$), к снижению (60%) количества наджелудочковых экстрасистол по сравнению с исходными данными ($p = 0,002$), со значимыми различиями с подгруппой 1Б ($p = 0,001$), к снижению частоты эпизодов снижения сегмента ST ($p = 0,001$), без статистически значимых различий между подгруппами ($p = 0,089$), получавшими разное лечение.

Терапия с использованием Мексидола в подгруппе 1А сопровождалась более высокими показателями ВСР (табл. 3).

По результатам нагрузочных проб, через 12 недель на фоне комбинированной терапии с использованием Мексидола значительно возросли пороговая мощ-

ность ($p = 0,001$ и $p = 0,001$), переносимость физических нагрузок без статистически значимых различий между группами. Анализ данных, полученных при лабораторном исследовании крови после 12 недель применения Мексидола в комбинации со стандартной терапией, остался без изменений. Показатели липидного состава крови статистически значимо различались ($p < 0,05$) с исходными значениями, но без значимых различий по группам.

При оценке динамики уровня тревоги через 12 недель лечения отмечено достоверное ($p = 0,001$) снижение медианы уровня тревоги в группе пациентов с высоким уровнем тревоги на фоне комбинированной терапии с Мексидолом с 42 до 13,5 балла. В подгруппе стандартной терапии (1Б) также произошло снижение уровня тревоги с 42 до 35 баллов (на 17%; $p = 0,001$), однако уровень показателей тревоги по-прежнему соответствовал высокому.

Заключение

Таким образом, у больных ИБС со стенокардией II ФК определяются уменьшение жалоб, симптомов личностной тревоги различной степени выраженности и прямая корреляция количества приступов стенокардии и высокого уровня тревоги ($r = 0,793$; $p = 0,001$).

Добавление Мексидола к стандартной терапии у больных ИБС со стенокардией II ФК и высоким уровнем тревоги сопровождается снижением среднего САД и ДАД, величины и скорости утреннего подъема АД, повышением показателей ВСР. Комбинация

стандартной терапии с Мексидолом у больных ИБС со стенокардией II ФК с высоким уровнем тревоги уменьшает ЧСС, количество наджелудочковых экстрасистол, количество пароксизмальных нарушений ритма, частоту приступов стенокардии, количество приемов короткодействующих нитратов.

Внедрение препарата этилметилгидроксипиридина сукцината в комбинированную терапию пациентов со стабильной стенокардией напряжения II ФК с высоким уровнем тревоги позволяет сократить у них число приступов стенокардии, снизить уровень тревоги, уменьшить количество и тяжесть аритмий, снизить АД и повысить вариабельность сердечного ритма. ■

Литература

1. Агеев Ф. Т. Сердечная недостаточность в Российской Федерации: новая эпидемия, угрожающая безопасности государства // Трудный пациент. 2005. № 10 (11). С. 5–8.
2. Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца // КардиоСоматика. 2010. № 1. С. 11–17.
3. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Вклад сердечно-сосудистых заболеваний в здоровье населения России // Сердце. 2003. № 2. С. 58–61.
4. Беленков Ю. Н., Оганов Р. Г. Кардиология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 640 с.
5. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2008. С. 503–554.
6. Карпов Ю. А. Лечение стабильной стенокардии: как предупредить осложнения и улучшить качество жизни // Consilium Medicum. 2007. № 11. С. 5–9.
7. Гиляревский С. Р., Косолапов Д. Л., Лопотовский П. Ю. Стрессовая кардиомиопатия, или кардиомиопатия Takotsubo // Сердечная недостаточность. 2010. № 11. С. 59–61; 306–313.
8. Allen C. L., Bayraktutan U. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke // Int J Stroke. 2009. № 4 (6). Р. 461–70.
9. Newman E. J., Rahman F. S., Lees K. R. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes // Diabetes Metab Res Rev. 2006. № 22. Р. 79–82.
10. Силина Е. В., Румянцева С. А., Болевич С. Б. Закономерности течения свободнорадикальных процессов и прогноз ишемического и геморрагического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. № 12 (2). Р. 36–42.
11. Румянцева С. А., Ступин В. А., Афанасьев В. В., Силина Е. В. Критические состояния в клинической практике. М.: МИГ «Медицинская книга», 2011. 613 с.
12. Румянцева С. А., Оганов Р. Г., Силина Е. В., Ступин В. А., Болевич С. Б., Свищева С. П., Орлова А. С., Комаров А. Н., Орлов В. А., Аброськина О. В., Елисеев Е. В., Сохова О. А., Богатырева М. Д. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Часть 1. Коррекция тканевого энергетического дефицита // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. № 11 (6). С. 50–55.
13. Вершинина С. В., Акарачкова Е. С. Тревога в общей практике и ее лечение // РМЖ. 2011. № 18. С. 1161.
14. Погосова Г. В. Современные подходы к лечению депрессий у больных с сердечнососудистыми заболеваниями // Фарматека. 2003. № 12. С. 75–79.
15. Воронина Т. А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике // РМЖ. 2016. № 1. С. 1–1.
16. Федин А. И. Достижение отечественной фармацевтической индустрии // Неврологическая практика. 2016. № 2. С. 7–17.

МЕКСИДОЛ®

этилметилгидроксипиридина сукцинат

20 лет
в клинической
практике

Оригинальный препарат
этилметилгидроксипиридина
сукцината²

Противоишемическое действие³
антигипоксанта и
антиоксидантные эффекты

Патогенетический препарат в
терапии цереброваскулярных
болезней⁴

Базовая терапия ишемического
инсульта⁵

**Препарат выбора
№1¹**

СТАНДАРТ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
УТВЕРЖДЕН
ПРИ ИНФАРКТЕ МОЗГА
№ 1740н от 29.12.12

УТВЕРЖДЕН В ПЕРВОНАЧАЛЬНОМ
ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМОМ
И ВАЖНЕЙШЕМ
КЛАССЕ ПРЕПАРАТОВ
СЕРДЦА И СОСУДОВ

1 Награда Russian Pharma Awards 2014 за достижения в области фармации. 1 место в номинации «Препарат выбора при лечении ишемических расстройств, вызванных спазмом сосудов головного мозга». 2 Письмо Минздрава России № 20-3/1262 от 19.09.2016. Письмо ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 13586 от 09.09.2016. 3 Погорельский В. Е., Арлыт А. В., Гаевый М. Д. с соавт. «Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при цереброваскулярной патологии». Экспериментальная и клиническая фармакология, 1999, том 62, № 5, с. 15–17. Нечипуренко Н. И., Васильевская Л. А. с соавт. «Эффективность препарата «Мексидол» при экспериментальной ишемии головного мозга». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1. 4 МКБ10, I60-I69 Цереброваскулярные болезни. 5 Стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга № 1740н от 29.12.12.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Онкологическая настороженность в работе акушера-гинеколога	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	14.03–27.03	0,5 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	09.03–05.04	1 мес
Поражение почек в практике клинициста	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.04–02.05	1 мес
Вопросы клинической диабетологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.03–24.04	1,5 мес
Гастроэнтерология	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии и диетологии ФДПО, Москва	Гастроэнтерологи	20.03–28.04	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	14.03–10.04	1 мес
Особенности патологии кожи и лечения дерматозов у детей	РНИМУ, кафедра кожных болезней и косметологии ФДПО, Москва	Дерматовенерологи, клинические микологи	06.03–31.03	1 мес
Терапия	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терапевты	06.03–28.04	2 мес
Клиническая эндокринология для врачей общей практики	РНИМУ, кафедра эндокринологии и диабетологии ФДПО, Москва	Терапевты, врачи общей практики	13.03–24.03	0,5 мес
Акушерство и гинекология	РНИМУ, кафедра акушерства и гинекологии ЛФ, Москва	Акушеры-гинекологи	06.03–31.03	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Детские неврологи	11.01–07.02	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	03.04–29.04	1 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	03.04–29.04	1 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Дерматовенерологи	10.03–06.04	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	13.03–08.04	1 мес



КАФЕДРА ПЕДИАТРИИ
ГБОУ ДПО РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ МЗ РФ



VII Научно-практическая конференция Современные вопросы педиатрии

15 марта 2017

Здание Правительства Москвы

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84

www.medQ.ru info@medQ.ru

Реклама (16+)



ИНСТИТУТ профессионального образования
Кафедра
Эндокринологии
25 лет



**22 марта
2017**

Выставочный конгресс-центр
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова
Москва, ул. Трубецкая 8

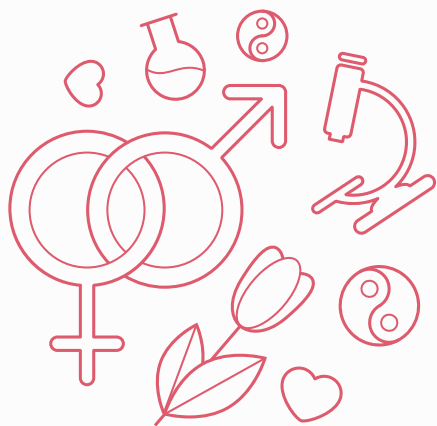
МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84

www.medQ.ru info@medQ.ru

Реклама (16+)





Генферон®

Интерферон альфа-2b
Таурин
Бензокаин



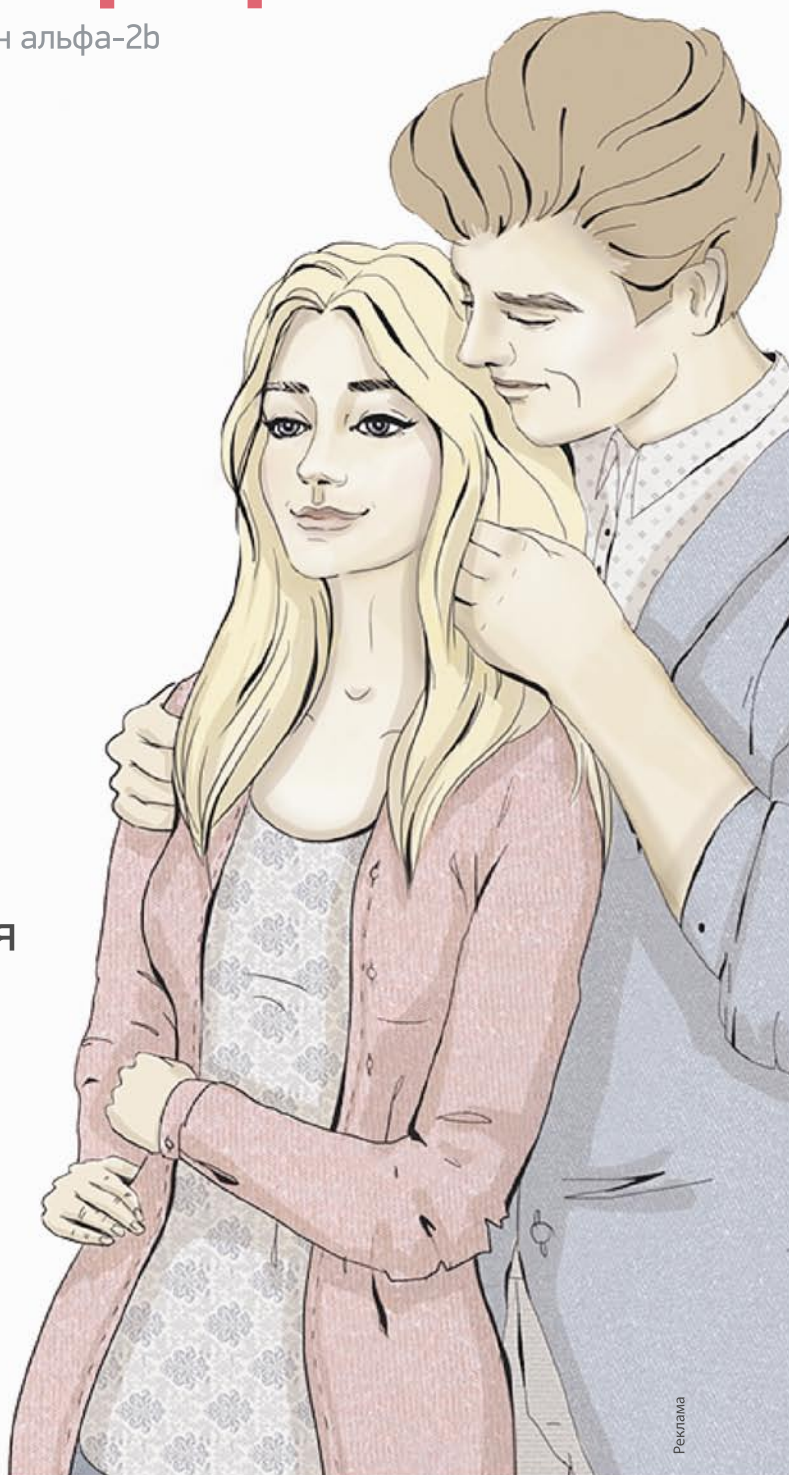
**Мощный иммунный
ответ**



**Уникальная комбинация
активных компонентов**



**Вагинальное
и ректальное
применение**



Реклама

📍 198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А
☎ Телефон: +7 (812) 380 49 33

✉ biocad@biocad.ru
🌐 www.biocad.ru

BIOCAD
Biotechnology Company

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ. О ВОЗМОЖНЫХ
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ