Medical Journal

16+

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 12 2017

Симпозиум

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Синдром поликистозных яичников
- Улучшение результативности ЭКО и ПЭ
- Антибиотикорезистентность как проблема современности
- Железодефицитная анемия у женщин

Коллоквиум

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Органопротекция в фармакотерапии СД 2 типа
- Терапия остеопороза
- Сердечная недостаточность и СД 2 типа
- Диабетическая нейропатия

Страничка педиатра

- Заболеваемость детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, с развившейся бронхолегочной дисплазией
- Острые респираторные вирусные инфекции у детей: проблемы полипрагмазии

Актуальная тема

- Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени
- Костно-мышечные нарушения в практике интерниста
- Кашель, место фенспирида в терапии

ISSN 1560-5175

9 771560 517000 17012

App Store Google play

Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Рег. уд.: П № 11632/01, П № 11633/01 РЕКЛАМА

*** Бронхо-Мунал® применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-Мунал® увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков. 1. Шмидт Р.Ф. ред., 2005, том 2, 640 стр. 440-2; 2. 2 вида иммунитета - врожденный и приобретенный. Бронхо-Мунал® стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител (см. инструкцию по медицинскому применению препарата Бронхо-Мунал® или Бронхо-Мунал® П).**

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-Мунал® П и Бронхо-Мунал®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - капсулы 3,5 мг и 7 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-Мунал® П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-Мунал® — у детей старше 12 лет и взрослых в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-Мунал® П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-Мунал®; детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-Мунал® П капсулы 3, 5мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: препарат принимают по 1 капсуле в день утром натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3 лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-Мунал® П и Бронхо-Мунал® следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-Мунал® П и Бронхо-Мунал® обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частыми проявлениями побочного действия являются расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея, боль в животе; кашель; сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во избежание передозировки детям от 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-Мунал® капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохраняющихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

SANDOZ A Novartis Division

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел. +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru RU1702597525

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

Medical Journal
Лечащий Врач

№12 декабрь 2017

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Бронславовна 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»
Адрес редакции и издателя:
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.
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007
Дата выхода в свет — 8.12.2017 г.

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

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. 40б

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

Дорогие друзья!

Поздравляю Вас и Ваших родных с наступающим Новым Годом.

Мы прощаемся со всем старым, ненужным, обременительным и не интересным. И вступаем в новую полосу нашей жизни. Ведь на пороге — Новый Год!

Желаю Вам открытий, перемен в судьбе и новых интересных встреч!

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

Medical Journal
Лечащий Врач

Декабрь 2017, № 12

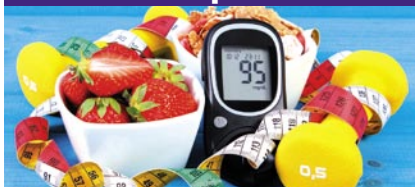
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости
News

Симпозиум
Symposium

Достижения, события, факты 5
Achievements, developments, facts 5
Синдром поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы)/ Е. В. Сибирская, Л. В. Адамян, И. Е. Колтунов, А. А. Плошкина 8
Polycystic ovary syndrome in young patients (literature review)/ E. V. Sibirskaya, L. V. Adamyan, I. E. Koltunov, A. A. Ploshkina 8
Возможности улучшения результативности ЭКО и ПЭ у пациенток старшего репродуктивного возраста/ Е. Б. Рудакова, Е. А. Федорова, И. В. Сергеева 11
Possibilities of improving ECF and ET results in women patients of older reproductive age/ E. B. Rudakova, E. A. Fedorova, I. V. Sergeeva 11
Антибиотикорезистентность в акушерстве и гинекологии как эпидемиологическая проблема современности/ В. Н. Кузьмин 17
Antibiotic resistance in obstetrics and gynecology as a modern epidemiologic problem/ V. N. Kuzmin 17
Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у больных с гинекологической патологией/ А. З. Хашукоева, М. И. Агаева, М. З. Дугиева, Т. Н. Сухова, Л. И. Абдурахманова 23
Modern approaches to treatment of iron-deficiency anemia in patients with gynecological pathology/ A. Z. Khashukoeva, M. I. Agaeva, M. Z. Dugieva, T. N. Sukhova, L. I. Abdurakhmanova . . . 23
Под стекло 28
Under the glass 28

Коллоквиум
Colloquium



Роль органопротекции в фармакотерапии СД 2 типа и профилактике его осложнений/ А. С. Скотников, Е. Ю. Стахнёв 30
The role of organ protection in the therapy of 2 type diabetes mellitus and prevention of its complications/ A. S. Skotnikov, E. Yu. Stakhnev 30

Новые возможности и перспективы пероральной терапии остеопороза/ Л. А. Марченкова, Е. В. Макарова 35

New possibilities of oral therapy of osteoporosis/ L. A. Marchenkova, E. V. Makarova 35

Сердечная недостаточность и СД 2 типа/ И. В. Друк, Г. И. Нечаева 41

Cardiac insufficiency and 2 type diabetes mellitus/ I. V. Druk, G. I. Nechaeva 41

Совершенствование комплексных подходов к лечению и медицинской реабилитации пациентов с диабетической нейропатией/ Л. А. Марченкова, Т. В. Кочемасова, Е. В. Макарова, Т. В. Кончугова, Д. Б. Кульчицкая. 48

Improvement of complex approaches to treatment and medical rehabilitation of patients with diabetic neuropathy/ L. A. Marchenkova, T. V. Kochemasova, E. V. Makarova, T. V. Konchugova, D. B. Kulchitskaya 48

Страничка педиатра
Pediatrician's page

Заболеваемость детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, с развившейся бронхолегочной дисплазией/ М. П. Яковенко, Е. И. Клещенко, Д. А. Каюмова . . 52

Morbidity of children born with low and extremely low body mass with manifesting bronchopulmonary dysplasia/ M. P. Yakovenko, E. I. Kleshenko, D. A. Kayumova. 52

Острые респираторные вирусные инфекции у детей: проблемы полипрагмазии/ Т. А. Бокова 57

Acute respiratory viral infection in children: problems of polypharmacy/ T. A. Bokova 57

Актуальная тема
Topical theme

Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева 60

Iron overload syndrome in chronic hepatic diseases: the focus is on non-alcoholic fat hepatic disease/ S. N. Mekhtiev, O. A. Mekhtieva . . 60

Костно-мышечные нарушения в практике интерниста — диагностика, подходы к лечению/ Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк 68

Musculoskeletal disorders in practice of internist — diagnostics and approaches to the treatment/ N. A. Shostak, N. G. Pravdjuk . . . 68

Кашель, место фенспирида в терапии (детская, взрослая практика)/ Л. М. Панасенко, Е. И. Краснова, С. А. Семенникова, Е. В. Задорина-Хуторная 74

Cough, fenspirid's place in therapy (children's, adult practice)/ L. M. Panasenko, E. I. Krasnova, S. A. Semennikova, E. V. Zadorina-Khutornaya 74

Alma mater

Последипломное образование 80

Postgraduate education 80

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 РАЕ 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. Калинченко/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

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

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

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

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

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

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

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

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

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

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

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

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

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

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

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

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

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

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Умная борьба с сахарным диабетом: в России появился новый препарат для применения 1 раз в неделю

В 2017 г. в Москве состоялась встреча медицинских СМИ с экспертом мирового уровня и ведущим специалистом в области эндокринологии — профессором И. Рацем. Мероприятие было посвящено обсуждению современных проблем в терапии сахарного диабета (СД) 2 типа, а также инновационным методам его лечения. В ходе встречи профессор Рац представил препарат дулаглутид, первый в России препарат класса аГПП-1 для применения 1 раз в неделю у пациентов с СД 2 типа.

Одним из наиболее важных преимуществ препарата является его высокая эффективность в контроле уровня содержания сахара в крови, подтвержденная проведенными прямыми сравнительными клиническими исследованиями.

Еще одна особенность дулаглутида заключается в инновационном средстве введения — удобной и простой в применении шприц-ручке. Отсутствие необходимости проделывать дополнительные манипуляции с препаратом и иглой, которая уже предварительно прикреплена и скрыта от глаз пациента, обеспечивает легкость и минимальную болезненность инъекции.

Профессор И. Рац поделился с коллегами личным опытом использования препарата в Израиле: «Мой опыт клинического применения дулаглутида еще раз подтверждает важность применения инновационных разработок в борьбе с таким серьезным заболеванием, как сахарный диабет. Предлагая людям своевременное и отвечающее их запросам лечение, современная фармакология меняет парадигму терапии СД 2 типа к лучшему — помощь пациентам становится более адресной, учитывающей их конкретные особенности. В этом направлении нам всем и необходимо двигаться дальше».

Официальная презентация препарата российскому медицинскому сообществу состоялась 1 марта в рамках III Всероссийского эндокринологического конгресса. Препарат уже доказал свою эффективность во многих странах мира. И с марта 2017 г. препарат появился в российских аптеках.

Вклад в борьбу с антибиотикорезистентностью

Проблемы рационального применения антибиотиков и антибиотикорезистентности входят в число ключевых в современной медицине. В рамках Всемирной недели правильного использования антибиотиков состоялся международный научный симпозиум компании «Сандоз» «Борьба с инфекциями ради спасения жизни», цель которого — повышение информированности медицинского сообщества о проблеме устойчивости к антибиотикам.

Слушателями симпозиума стали более 1000 врачей разных специальностей: пульмонологи, терапевты, клинические фармакологи, оториноларингологи, педиатры, терапевты. Прямая трансляция мероприятия осуществлялась в 10 городов России и 14 стран Европы, Африки и Ближнего Востока.

В ходе своих выступлений международные и российские эксперты П. Барнс (Великобритания), Ч. Фелдман (ЮАР), Х. Лод (Германия) и А. С. Лопатин (Россия) представили данные о росте антибиотикорезистентности и проблеме рационального использования антибиотиков, рассказали о современных подходах к диагностике и лечению одних из самых распространенных инфекционных заболеваний: внебольничной пневмонии, синуситов и бронхита.

«Устойчивость к антибиотикам является сегодня одной из наиболее серьезных угроз для человечества и может затронуть любого из нас, в любом возрасте и в любой стране. Для предотвращения развития антибиотикорезистентности в России необходимо ограничить безрецептурный отпуск препаратов, своевременно повышать осведомленность не только врачей, но и пациентов в сфере рационального применения препаратов», — сказал главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, профессор, доктор медицинских наук Р. С. Козлов.

В 2016 г. при участии Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ) был проведен опрос среди более чем 600 российских врачей, подтвердивший озабоченность подавляющего большинства специалистов проблемой роста антибиотикорезистентности. По мнению опрошенных, к основным мерам по сохранению эффективности антибактериальной терапии относятся: продажа антибиотиков только по рецепту (38% ответивших), четкое соблюдение рекомендаций врача (24%), борьба с самолечением (24%), использование только качественных лекарственных средств (15%).

В странах Северной Африки запускается производство ритуксимаба и бевацизумаба

Биотехнологическая компания BIOCAD и марокканская фармацевтическая компания Sothema Labs объявили о лонче на североафриканский рынок препаратов, произведенных по технологии российской компании. В рамках визита председателя правительства РФ Дмитрия Медведева, который состоялся в первой половине октября 2017 г., был согласован запуск в Марокко производства российских ритуксимаба и бевацизумаба, препаратов, предназначенных для лечения онкологических заболеваний. Помимо Марокко планируется продвижение препаратов в Сенегале, Габоне и Кот-д'Ивуаре.

Ритуксимаб и бевацизумаб предназначены для терапии рака. Российская компания создала биоаналог дорогостоящего бевацизумаба, спрос на который высок на рынках как развитых, так и развивающихся стран. Разница в цене между оригинальным препаратом и биоаналогом превышает 30%. «Усилия коллектива нашей компании, поддержка правительства, Минпромторга, Минздрава и Минэкономразвития, а также деятельное участие наших марокканских коллег, направленные на реализацию трансфера производства лекарственных препаратов в африканскую страну, принесли замечательные результаты, — рассказал Д. Морозов, генеральный директор компании. — На днях препараты поступят в продажу. На мой взгляд, мы получили яркое доказательство того, что российские компании способны успешно конкурировать на международных рынках с традиционными глобальными лидерами. Более того, это первый успешный пример трансфера (передачи) технологий производства препаратов на основе моноклональных антител в страны Северной Африки на фоне отказа от подобных проектов со стороны западных компаний». По словам Д. Морозова, после выхода на полную производственную мощность партнеры планируют получить более 50% релевантного рынка препаратов для лечения онкологических заболеваний.

Североафриканский рынок высокотехнологичных лекарств на основе моноклональных антител ритуксимаба, бевацизумаба и трастузумаба экспертами оценивается в 220 млн долларов США, в том числе марокканский — 40 млн долларов. Благодаря тому, что российская компания является первым поставщиком биоаналогов данных онкологических препаратов, она может стать лидером в данной области.

Пресс-конференция «Редкие заболевания: проблемы, возможности, перспективы»

В Национальном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург) состоялась пресс-конференция на тему «Редкие заболевания: проблемы, возможности, перспективы». Мероприятие стало частью взаимодействия, инициированного в мае 2017 г. в рамках меморандума, подписанного между фармацевтической компанией «Санофи» и ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, нацеленного на реализацию комплексных научно-просветительских

Medical Journal

Лечащий Врач

www.lvrach.ru

С Новым годом!

2018

Январь

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Педиатрия
Уронефрология

Февраль

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28				

Кардиология
Гастроэнтерология
Ангиология
Гепатология

Март

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

Эндокринология
Гинекология

Апрель

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

Аллергология
Ревматология

Май

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Психоневрология
Дерматовенерология

Июнь

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

Педиатрия
Нутрициология

Июль

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

Кардиология
Ангиология
Ревматология

Август

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

Гастроэнтерология
Гепатология
Проктология

Сентябрь

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Уронефрология
Педиатрия
Неонатология

Октябрь

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Бронхопульмонология
Лор-заболевания
Психоневрология

Ноябрь

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

Дерматовенерология
Инфекции
Вакцинопрофилактика

Декабрь

ПН	ВТ	СР	ЧТ	ПТ	СБ	ВС
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

Гинекология
Эндокринология

ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., 9
Тел./факс (495) 684-43-33. www.materiamedica.ru

materia medica

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ!

Реклама 16+

программ в области профилактики и лечения неинфекционных заболеваний, в том числе редких заболеваний, включающих такие области сотрудничества, как образовательные программы для врачей по редким заболеваниям, развитие мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении редких заболеваний и повышение доступности диагностики и оценки лечения. Еще одним важным аспектом деятельности станет разработка и реализация совместных научно-исследовательских проектов и проведение клинических и эпидемиологических исследований.

Основной целью пресс-конференции является привлечение внимания широкой общественности к проблемам пациентов с редкими заболеваниями, к сложностям, с которыми сталкивается медицинское сообщество, а также освещение новых возможностей для терапии редких заболеваний.

С докладами по проблематике выступили Т. М. Первунина, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ; С. И. Куцев, главный внештатный специалист по медицинской генетике МЗ РФ; М. В. Дубина, председатель Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга; Е. А. Хвостикова, директор пациентской организации «Геном».

«Важно создание новых центров, которые имеют технологические возможности и кадровый потенциал для работы с пациентами разных возрастных групп с редкими заболеваниями», — отметила Т. М. Первунина в своем выступлении.

Доклад С. И. Куцева был сфокусирован на ситуации с орфанными заболеваниями в России. Эксперт отметил, что за последние годы диагностика наследственных орфанных заболеваний улучшается. Это связано с развитием генетических технологий, в частности — методов микроматричного анализа и массового параллельного секвенирования. Однако по многим редким заболеваниям не созданы стандарты лечения, а процесс маршрутизации пациентов может длиться годами. «Диагностика пациентов — продолжительный процесс. Из-за того, что эти заболевания редкие, не всегда врачи первичного звена могут распознать симптоматику орфанных заболеваний, — отметил С. И. Куцев. — Поздняя диагностика, а также несвоевременная терапия могут негативно влиять на продолжительность и качество жизни».

Е. А. Хвостикова рассказала о жизни и проблемах людей с орфанными заболеваниями. «Поддержка пациентов с редкими заболеваниями — это важная задача государства и общества. Зачастую лечение орфанных заболеваний является дорогостоящим и самостоятельно оплатить терапию пациенты не в силах, что может приводить к прогрессированию заболевания и даже смерти. Важно отметить, что при получении необходимых препаратов многие пациенты могут вести полноценную социальную жизнь — учиться, работать, заводить семьи».

В своих выступлениях эксперты сошлись во мнении, что для улучшения диагностики заболеваний, усовершенствования системы помощи пациентам с редкими заболеваниями требуется объединение усилий всех заинтересованных сторон: органов власти, специалистов здравоохранения, представителей общественных, в том числе пациентских организаций, бизнеса и СМИ.

В России начнется выпуск отечественных мультидозовых ингаляторов

Фармацевтическая компания «Натива» в рамках следующего этапа развития пульмонологического портфеля в 2018 г. запускает производство мультидозовых порошковых ингаляционных средств для лечения бронхолегочных заболеваний. Речь идет о производстве полного цикла — от субстанции до упаковки готовой лекарственной формы.

Ранее компания анонсировала проект расширения производственных мощностей за счет покупки нового оборудования для изготовления мультидозовых порошковых препаратов. Поставщиками машин были выбраны концерны Harro Hofliger Verpackungsmaschinen GmbH (Германия) и Rychiger AG (Швейцария). Оборудование уже доставлено в Россию и впоследствии будет установлено на базе АО «Фармстандарт» в г. Курске. Впервые компания презентует новое оборудование на выставке Pharmtech & Ingredients.

К основным достоинствам мультидозовых порошковых ингаляторов последнего поколения относятся простота применения и легкость в освоении пациентом, ведущая к минимизации ошибок при использовании, точный счетчик доз, прочность механизма, надежная защита от влаги и эргономичность. Препарат находится в микроблистерах, содержащих разовые дозы. Терапевтический эффект наступает быстрее, чем при использовании других форм аналогичного препарата, а побочные эффекты минимальны.

В настоящее время в России в данной категории представлены ингаляторы зарубежных производителей: «Турбухалер» (AstraZeneka), «Серетид® Мультидиск» (GSK), «Эллипта» (GSK) и «Спиромакс» (Teva).

Первым российским игроком в этой нише на ближайшие годы планирует стать российская компания «Натива». На первом этапе компания планирует выпускать более 450 тыс. упаковок в год, что составляет около 20% объема рынка в данном сегменте. После выхода на проектную мощность — порядка 1,3 млн упаковок в год — производство сможет в большей степени удовлетворять потребности российских пациентов в препарате для лечения бронхиальной астмы.

Нехватка времени — самая популярная причина отказа от диспансеризации

Специалисты компании «АльфаСтрахование-ОМС» в феврале-сентябре 2017 г. провели опрос застрахованных лиц, индивидуально проинформированных о необходимости прохождения диспансеризации, но не явившихся в поликлинику. Среди самых популярных причин неявки — нехватка времени и регулярное прохождение осмотра на работе. На третьем месте по популярности был ответ, что застрахованный проходит диспансеризацию в настоящее время.

В опросе участвовали 162,9 тыс. человек, что составило 14,1% от общего числа проинформированных о необходимости прохождения диспансеризации и не явившихся в медицинскую организацию. Опрос проходил среди жителей Брянской, Кемеровской, Мурманской, Новгородской, Ростовской, Тверской, Тульской, Челябинской, Тюменской и Омской областей, а также Краснодарского края, Республики Башкортостан и Ханты-Мансийского автономного округа.

Самой популярной причиной неявки застрахованные граждане указали нехватку времени для прохождения профилактических мероприятий — 31,8%, а 19,3% сообщили, что являются сотрудниками предприятий, на которых регулярно, согласно перечню вредных и опасных производственных факторов, проводятся профилактические медосмотры. Третье место с показателем 18,6% сформировано ответом «прохожу в настоящее время».

Также среди популярных причин были названы нежелание (15,5%), отсутствие возможности посетить поликлинику по состоянию здоровья (7%), вахтовая работа за пределами региона (3,3%), нахождение на диспансерном учете (1%), непонимание со стороны работодателя и невозможность соотнести процедуры с рабочим графиком (0,6%), неудобный график работы самой медицинской организации (0,4%).

Каждый взрослый человек в возрасте от 18 лет и старше имеет право раз в три года проходить диспансеризацию — к врачам для полного обследования можно обратиться в 21 год, 24 года, 27 лет и так далее (в 18-летнем возрасте диспансеризация, как правило, уже пройдена в детской поликлинике, перед тем, как гражданин заканчивает наблюдаться в ней и подлежит дальнейшему наблюдению во взрослой поликлинике). Ежегодно, вне зависимости от возраста, обследоваться могут инвалиды ВОВ и других боевых действий, участники ВОВ, ставшие инвалидами вследствие общего заболевания, а также инвалиды, награжденные знаком «Жителю блокадного Ленинграда».

Синдром поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы)

Е. В. Сибирская*, [1], *доктор медицинских наук*
Л. В. Адамян*, *доктор медицинских наук, профессор, академик РАН*
И. Е. Колтунов,** *доктор медицинских наук, профессор*
А. А. Плошкина*

**** ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ,** Москва*
***** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ,** Москва*

Резюме. Статья посвящена вопросам ранней диагностики синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и его предикторов у пациенток подросткового возраста, определения клинически значимых маркеров СКПЯ, выявления групп риска и разработки системного подхода к коррекции различных эндокринных и метаболических нарушений.
Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, подростки, менструальный цикл, гиперандрогения.

Abstract. The article covers the issues of early diagnostics of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its predictors in adolescent patients, definition of clinically significant PCOS markers, revealing of risk groupsи development of systemic approach to correction of different endocrine and metabolic disorders.
Keywords: polycystic ovary syndrome, adolescents, menstrual cycle, hyperandrogenism.

Многообразие клинических проявлений синдрома сопряжено с трудностями в его диагностике. За последние годы было предложено несколько диагностических критериев синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [1].

По данным консенсусного симпозиума Европейского общества репродукции и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 2010 г. [2], СПКЯ охватывает от 6% до 10% женщин, при условии, что применялись диагностические критерии Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH); если опираться на критерии Роттердамского симпозиума 2003 г. [3], то этот показатель составляет 15%.

Определить распространенность СПКЯ среди девушек-подростков в настоящее время затруднительно в связи с отсутствием достоверных критериев диагностики и недостаточным вниманием к манифестации эндокринно-метаболических проявлений в пубертатном периоде.

По данным консенсуса ESHRE 2012 г., у 45% пациенток с СПКЯ наблюдалось бесплодие [2]. Частота СПКЯ в структуре эндокринного бесплодия достигает 62% [2]. Тесная ассоциация синдрома поликистоза яичников с дисметаболическими состояниями влечет за собой развитие таких осложнений, как ожирение и сахарный диабет 2-го типа, развивающийся в дальнейшем у 10% женщин в репродуктивном возрасте [4–7, 8, 9]. У 2–7% пациенток с СПКЯ вероятно развитие гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез [2, 8, 9].

Особенности диагностики СПКЯ у подростков

Формирование СПКЯ и манифестация его клинических проявлений часто начинаются именно в подростковом возрасте [10, 11].

Ряд специалистов [12, 11] с целью избежать гипердиагностики и неоправданных терапевтических мер склоняются к тому, что поставить диагноз СПКЯ возможно только после 18 лет, а до этого целесообразно использовать термин «формирующийся СПКЯ». Однако, по данным последнего консенсусного симпозиума ESHRE/ASRM, юным пациенткам можно ставить диагноз СПКЯ при подтверждении всех трех диагностических критериев, а также при выявлении у них гирсутизма [13].

При выявлении признаков формирующегося СПКЯ у подростков специалисты сталкиваются с рядом трудностей, обусловленных особенностями функционирования репродуктивной системы девушки в период пубертата.

Нарушения менструального цикла

Одним из важных клинических проявлений СПКЯ является нарушение менструального цикла — олигоменорея или аменорея. Однако в первые годы после менархе ановуляцию можно выявить у 40–50% девушек [12, 11]. Число овуляторных циклов постепенно растет от 20–25% в первый год после менархе до 60–65% к пятому году, и данная ситуация, отражая становление репродуктивной системы девушки, не является патологией, если ее рассматривать отдельно от других критериев. В то же время число овуляторных циклов у женщин с диагностированным СПКЯ не превышает 30–32% [4]. Поводом для врачебной настороженности в отношении юных пациенток должно стать отсутствие тенденции к формированию устойчивого регулярного менструального цикла в течение полутора-двух лет после менархе.

Гиперандрогенемия/гиперандрогения

Основные клинические проявления гиперандрогенемии (ГА) при СПКЯ — различные варианты андрогензависимой дермопатии: гирсу-

[1] Контактная информация: elsibirskaya@yandex.ru

тизм, акне и андрогенная алопеция. Распространенность акне среди подростков достаточно велика и зачастую является транзиторным явлением. Гораздо более значимым признаком ГА является гирсутизм, оцененный по шкале Фридмана. Лабораторная диагностика ГА часто бывает затруднена: определение одного только общего тестостерона в отсутствие информации о таких показателях, как половой стероид-связывающий гормон (ПССГ) и/или свободный тестостерон, малоинформативно (в том числе и в силу того, что избыток тестостерона конвертируется в более биологически активный дигидротестостерон (ДГТ)), но при этом заслуживающие доверия методы определения этих параметров находятся в стадии разработки [6]. Также при проведении мультистероидного анализа у 20% девушек с формирующимся СПКЯ было выявлено повышение андростендиона [14]. Возможно, одним из звеньев этого механизма является избыточная масса тела и увеличение уровня свободных жирных кислот, способных приводить к активации 17,20-лиазы и, как следствие, синтезу андрогенов по пути андростендиона, ДГЭА и тестостерона. Традиционно одним из важнейших критериев диагностики СПКЯ считается изменение соотношения лютеинизирующего гормона (ЛГ)/фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [4], тогда как данные Роттердамского консенсуса и американского Национального института здравоохранения его не включают. Существует несколько изоформ ЛГ, отличающихся строением боковых олигосахаридных цепей и, как следствие, уровнем биологической активности. По-настоящему информативным маркером СПКЯ может являться именно уровень биоактивных форм ЛГ, а не его соотношение с ФСГ [3, 6].

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковая картина СПКЯ — объем яичника более 10 см^3, наличие множества (более 12) равновеликих кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром до 10 мм, расположенных по периферии. Эту картину важно дифференцировать от мультифолликулярных яичников, характерных для раннего пубертата, гипогонадотропной аменореи, длительного приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Мультифолликулярные яичники (МФЯ) характеризуются небольшим числом фолликулов диаметром 4–10 мм, расположенных по всему яичнику и, главное, нормальным объемом яичника [4, 15, 16]. МФЯ являются распространенным явлением и вариантом нормы для девушек в пубертатном периоде и не являются признаком СПКЯ.

Метаболические нарушения

Пациентки, демонстрирующие те или иные проявления метаболического синдрома, могут представлять собой группу риска по формированию СПКЯ [4, 17, 18]. Традиционные физикальные методы: определение индекса массы тела, оценки соотношения объема талии и бедер, определение толщины кожной складки — позволяют выявить первые признаки метаболических нарушений. Установлена прямая связь между степенью нарушения менструального цикла и индексом массы тела пациенток с СПКЯ, а также между инсулинорезистентностью и ГА. Маркерами дисметаболических состояний при СПКЯ служат следующие показатели: индекс F. Caro — менее 0,33; HOMA-IR (индекс инсулинорезистентности — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — более 2,86 балла; гиперинсулинемия — более 12,8 мкЕд/мл и нарушения липидного обмена (повышение уровня общего холестерина и триглицеридов, снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) [3, 6, 19].

Возможности терапии СПКЯ у юных пациенток

Актуальным вопросом является выбор эффективных и безопасных лечебных мероприятий, направленных на коррекцию СПКЯ у девушек-подростков. Необходимость терапии у этой группы пациенток очевидна, и врачебная тактика напрямую влияет на репродуктивный прогноз девушки [2].

У пациенток репродуктивного возраста ведущей причиной для обращения к врачу является бесплодие. Поэтому основной лечебной стратегией у них является восстановление репродуктивной функции с помощью стимуляции овуляции, коррекции сопутствующих гормональных и метаболических нарушений. В некоторых случаях, при отсутствии эффекта от стимуляции овуляции, применяется хирургическое лечение — лапароскопическая каутеризация (drilling) яичников для редукции избыточного количества примордиальных фолликулов, снижения гиперандрогении. Эффективность лечения в основном определяется достижением желанной беременности. С целью лечения и профилактики поликистоза яичников используются также комбинированные монофазные оральные контрацептивы.

Особого внимания требуют девушки-подростки, у которых имеются проявления СПКЯ — нарушения менструального цикла, гиперандрогения и МФЯ на УЗИ — сочетаются с метаболическим синдромом (избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией) в силу выраженной декомпенсации имеющихся эндокринно-метаболических нарушений [20]. Именно на них должны быть в первую очередь направлены терапевтические меры. Своевременная коррекция метаболических нарушений, достигаемая изменением образа жизни и сбалансированного питания, редукционной диетой, применением гипогликемических препаратов, приводит к нормализации гормонального статуса и восстановлению менструальной функции на клиническом уровне.

В случае отсутствия желаемого эффекта вторым этапом терапии может являться применение КОК. Все механизмы, которые реализуют КОК для контроля над менструальным циклом, до сих пор не изучены, однако известно, что они подавляют секрецию ЛГ, что, в свою очередь, ведет к снижению уровня андрогенов. Эстрогенный компонент комбинированных контрацептивов приводит к повышению уровня ПССГ и, следовательно, снижению концентрации свободно циркулирующего тестостерона. Применение этих препаратов ведет к подавлению надпочечниковой секреции андрогенов — возможно, это происходит потому, что КОК ингибируют адренокортикотропный гормон (АКТГ) [2, 14, 21].

На данный момент существует ряд комбинированных оральных контрацептивов, содержащих прогестагенный компонент, обладающий антиандрогенной активностью (дроспиринон, ципротерона ацетат), позиционирующих себя как рекомендованные к назначению у девушек и женщин с клинически выраженной гиперандрогенией [2, 14, 13, 22]. В основе их действия лежит ряд механизмов: угнетение синтеза яичниковых андрогенов по механизму прямой связи, блокирование периферических рецепторов к андрогенам, снижение образования ДГТ в результате подавления 5-альфа-редуктазы. Также дроспиринон обладает гипогликемиче-

ским эффектом. Возможно назначение комбинированных контрацептивов по стандартной схеме (21 день, затем 7-дневный перерыв) на 3–6 менструальных циклов и по пролонгированной схеме (63 дня, затем 7-дневный перерыв) [8, 20]. Однако эффективность этих препаратов пока остается предметом множества дискуссий и подвергается сомнению — возможно, в силу недостаточности достоверных данных эффективности и ограничений их применения у юных пациенток. В целях терапии гиперандрогенных состояний возможно применение антиандрогенных препаратов (ципротерона ацетат) в сочетании с КОК, эстрадиола валератом или по отдельности [6].

После проведения курса комбинированных оральных контрацептивов (в сочетании с антиандрогенными препаратами или без) возможно проведение индукции овуляции [8].

Заключение

Формирование СПКЯ в пубертатном периоде является результатом воздействия на репродуктивную функцию различных патогенетических факторов, в результате которых нарушается становление менструальной функции, рост и созревание фолликулов, вследствие чего формируется ановуляция.

Манифестные признаки поликистоза яичников могут наблюдаться при нормальном периоде полового созревания, а отдельные его признаки могут оказаться транзиторными явлениями. Вопросы ранней диагностики, определения клинически значимых маркеров СПКЯ и его предикторов у пациенток подросткового возраста требуют углубленного изучения для оптимизации подходов к проведению скрининговых исследований, выявления групп риска и разработки системного подхода к коррекции различных эндокринных и метаболических нарушений.

Наиболее достоверными критериями при дифференциальной диагностике формирующегося поликистоза яичников у юных пациенток являются: сочетание ультразвуковой (морфологической) картины поликистоза яичников, при сопоставлении с гормональным профилем (соотношением половых гормонов и гиперандрогении), динамикой становления менструального цикла в течение 12–18 месяцев наблюдения (олигоменорея, аменорея), на фоне дисметаболических нарушений (ожирение, гиперинсулинизм, нарушение толерантности к глюкозе).

У юных пациенток основными направлениями терапии формирующегося СПКЯ являются: восстановление менструальной функции, коррекция гиперандрогенных состояний и метаболических нарушений [8, 9, 19–22].

На первом этапе профилактики формирующегося поликистоза яичников у девочек необходимо проводить коррекцию метаболических нарушений с помощью сбалансированной редукционной диеты, активного образа жизни, аэробных видов спорта (бег, плавание и др.), использования фитопрепаратов [7, 17, 18, 22].

При выявлении стойких признаков и прогрессирования поликистоза яичников целесообразно использование монофазных гормональных КОК на фоне циклической витаминотерапии и энзимотерапии, с последующей стимуляцией овуляции в репродуктивном периоде для реализации детородной функции.

Хирургическое лечение — каутеризацию яичников (drilling) в подростковом периоде производить нецелесообразно.

Репродуктивный прогноз у пациенток с формирующимся поликистозом яичников во многом зависит от ранней диагностики, эффективности патогенетической терапии и восстановления овуляции. ■

Литература

1. *Адамян Л. В., Богданова Е. А.* Оперативная гинекология детей и подростков. М.: ЭликсКом, 2004. С. 208–211.
2. *Fauser B. C.* Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3 rd PCOS Consensus Workshop Group // Fertil Steril. 2012; 97: p. 28–38.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil Steril. 2003; 81: p. 19–25.
4. *Манухин И. Б., Геворкян М. А., Кушлинский Н. Е.* Синдром поликистозных яичников. М.: МИА, 2004. С. 192–196.
5. *Шилин Д. Е.* Синдром поликистозных яичников // Международный диагностический консенсус и современная идеология терапии. 2004; № 9, с. 27–36.
6. *Fritz M. A., Speroff L.* Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. 495–533.
7. *Bloomgarden Z. T.* American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome // Diabetes Care. 2003; 26: p. 1297–1303.
8. *Сметник В. П.* Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. СПб: СОТИС, 1995. 224 с.
9. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. М.: Медицинское информационное агентство, 2006. 784 с.
10. *Уварова Е. В.* Современные способы коррекции гиперандрогении у девочек-подростков. В кн.: Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2008. С. 4–12.
11. *Гуркин Ю. А.* Гинекология подростков. Руко во для врачей. СПб: ИКФ Фолиант, 2000. С. 574–592.
12. *Богданова Е. А.* Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2010. С. 332–348.
13. *Богданова Е. А., Телунц А. В.* Гирсутизм у девочек и молодых женщин. М.: Медпресс-информ, 2002. С. 128–134.
14. *Кулаков В. И., Долженко И. С.* Основные тенденции изменения репродуктивного здоровья девочек в современных условиях // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; № 1, с. 22–28.
15. *Мазитова Л. П. Асламазян Л. К.* Патогенетическое обоснование местной терапии акне в подростковом возрасте // Педиатрическая фармакология. 2008; № 5; с. 68–71.
16. *Гус А. И., Серов В. Н., Назаренко Т. А.* и соавт. Современные принципы ультразвуковой, клинической и лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников // Гинекология. 2002; № 4: 21–30. Шилин Д. Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек // Фарматека. 2003; 16: 8–12.
17. *Moran L. J., Noakes M., Clifton P. M., Tomlinson L., Norman R. J.* Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome // J Clin Endocrinol Metab. 2003; Vol. 88: p. 812–819.
18. *Solomon C. G., Hu F. B., Dunaif A.* et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus // JAMA. 2001; 286: p. 24–21.
19. *Адамян Л. В., Макиян З. Н., Глыбина Т. М., Сибирская Е. В., Плошкина А. А.* Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 3. С. 16–23.
20. *Уварова Е. В.* Гормональные препараты в практике детского гинеколога // Лечащий Врач. 2002; № 3; с. 38–45.
21. *Dunaif A. R., Chang J.* Polycystic Ovary Syndrome: Current Controversies, from the Ovary to the Pancreas. Humana Press, 2010. P. 51–122.
22. *Уварова Е. В.* Детская и подростковая гинекология. М.: Медицина, 2009. С. 249–268.

Возможности улучшения результативности ЭКО и ПЭ

у пациенток старшего репродуктивного возраста

Е. Б. Рудакова[1], *доктор медицинских наук, профессор*
Е. А. Федорова
И. В. Сергеева

ГБУЗ МО МОПЦ, *Балашиха*

Резюме. Возраст — важный фактор эффективности программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), определяющий количество полученных ооцитов, качество переносимых эмбрионов, частоту наступления индуцированной беременности. Применение комплексных программ ЭКО и ПЭ при государственной поддержке у пациенток старше 38 лет значительно улучшает их результативность, а также позволяет пациенткам попытаться использовать полностью свой овариальный резерв.
Ключевые слова: бесплодный брак, экстракорпоральное оплодотворение, овариальный резерв, «бедный» ответ, донорские ооциты, донорские эмбрионы.

Abstract. Age is an important factor of extracorporeal fertilization (ECF) and embryo transfer (ET) programs which defines number of obtained oocytes , quality of transferred embryos, and frequency of occurrence of induced pregnancy. Application of complex ECF and ET programs in the state support in the women patients over 38 years old significantly improves their efficiency, and allows patients to try to use their ovary reserve completely.
Keywords: infertile marriage, extracorporeal fertilization, ovary reserve, «poor» response, donor oocytes, donor embryos.

Распространенность бесплодного брака в России — более 15%, и эта цифра растет из года в год. Именно поэтому этой проблеме уделяется все большее внимание на уровне государства в рамках поддержки современных медицинских технологий, в том числе и программ, направленных на преодоление бесплодия, от которых ждут достаточно высоких конечных результатов: процент наступления беременности и увеличения количества «take baby home» на профинансированные циклы. В последние годы наметилась тенденция к увеличению среди супружеских пар доли пациенток позднего репродуктивного возраста, которые обращаются с целью достижения беременности и рождения ребенка (по данным Американской ассоциации репродуктивной медицины (American society reproductive medicine, ASRM) — до 12,3%). По данным Регистра Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) от 2014 г., процент пациенток старше 40 лет, которым проведены программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ), составил 15,05%, криопереноса эмбрионов (ПЭ) — 11,3%, программ, выполненных с использованием донорских ооцитов (ДО) в возрастной группе старше 40 лет, составил 49,7% [1]. Демографические исследования ряда стран показывают, что по различным социально-экономическим причинам все большее число женщин откладывают беременность на конец репродуктивного периода. Женщины стремятся к получению высшего образования, имеют интенсивный график работы вне дома, поздно выходят замуж и не торопятся рожать детей (Боярский К. Ю., 2009) [2]. Кроме того, обращение ряда пациенток в более позднем репродуктивном возрасте обусловлено такими социальными аспектами, как гибель ребенка (детей), повторный брак. Основной причиной обращаемости пациенток позднего репродуктивного возраста по поводу бесплодия по данным Т. А. Назаренко и Н. Г. Мишиевой (2014) является повторный брак — 42%. 40% женщин обратились по поводу лечения бесплодия в раннем репродуктивном возрасте, однако длительное неэффективное лечение в течение 10 лет и более со сменой ряда лечебных учреждений привело к тому, что за специализированной помощью эти пациентки обратились уже в позднем репродуктивном возрасте. Отсроченное деторождение по желанию женщины составило лишь 13%, гибель единственного ребенка была мотивацией для 5% женщин. Установленные причины обращаемости представлены на рис. 1 [3].

Эффективность программ ЭКО во многом определяют возраст и овариальный резерв. Овариальный резерв у пациенток старшей возрастной груп-

[1] Контактная информация: doctor_rudakova@mail.ru

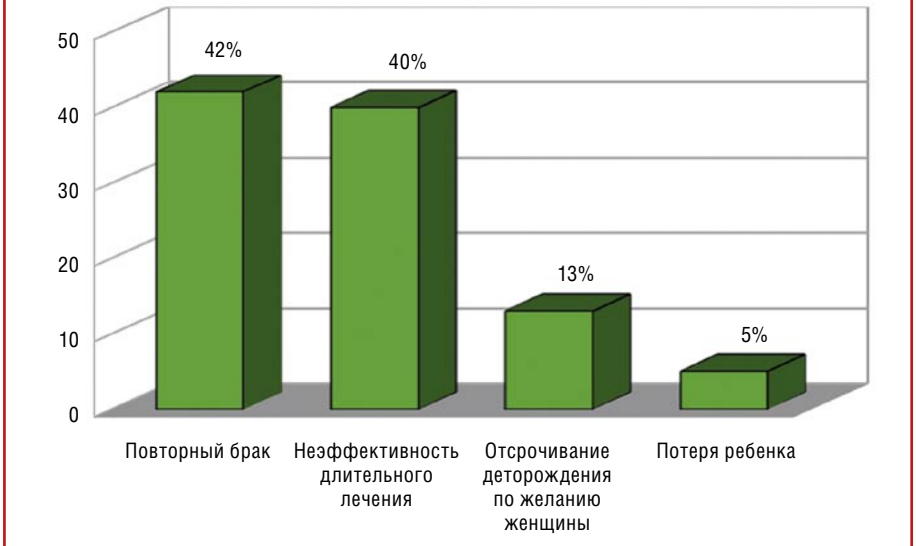


Рис. 1. **Причины обращаемости женщин позднего репродуктивного возраста по поводу лечения бесплодия (Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева, 2014)**

пы, как правило, снижен. Под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой (Боярский К. Ю., 2005). Показателями низкого овариального резерва (Назаренко Т. А., Краснопольская К. В., 2012) — предиктора бедного ответа яичников на стимуляцию суперовуляции являются следующие параметры: возраст старше 35 лет; длительность менструального цикла 24–26 дней; уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 10 МЕ; число базальных фолликулов менее 10 мм на 2–3 день цикла менее 5 в каждом яичнике; объем яичников — менее 8 см^3 [4]. На сегодняшний день прогнозировать бедный ответ яичников принято на основании рекомендаций Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE, Болонские критерии), которые включают в себя:

- предыдущий эпизод слабого ответа яичников (⩽ 3 ооцитов) при стандартных дозировках гонадотропинов;
- аномальный овариальный резерв с количеством антральных фолликулов < 5–7 или антимюллеровый гормон (АМГ) < 0,5–1,1 нг/мл;
- женщины старше 40 лет или наличие других факторов риска плохого ответа, таких как операции на яичниках, генетические дефекты, химиотерапия, лучевая терапия и аутоиммунные заболевания.

Пациентки, у которых имеются по крайней мере два из следующих критериев, относят в группу с низким овариальным резервом и, как следствие, бедного ответа.

Средняя эффективность использования методов вспомогательной репродукции на один лечебный цикл составляет 30–35% (Кулаков В. И. и соавт., 2000), по данным регистра РАРЧ (2014) — 40%. Однако эти показатели не относятся к группе пациенток старше 35 лет (старший репродуктивный возраст), имеющих в основном сниженные показатели овариального резерва и низкую эффективность программ ЭКО — менее 10–20% (Назаренко Т. А., Краснопольская К. В., 2012; Никитин С. В. и соавт., 2015; Рудакова Е. Б. и соавт., 2015 и др.). В работе, проведенной в отделении вспомогательных репродуктивных технологий МОПЦ, Балашиха, по сравнению биологических показателей циклов ЭКО за 2014 г. в возрастных группах до 38 лет (1-я группа) и старше 38 лет (2-я группа), отражены следующие показатели на один лечебный цикл (табл. 1). Количество полученных яйцеклеток составило ($p < 0,05$): $10,6 \pm 5,8$ в 1-й группе и $4,7 \pm 1,1$ во 2-й группе соответственно; количество зрелых яйцеклеток ($p < 0,05$) — $7,3 \pm 4,6$ и $3 \pm 2,6$ соответственно; количество полученных эмбрионов ($p < 0,05$): $7,4 \pm 4,4$ и $3,7 \pm 1,1$ соответственно; количество полученных эмбрионов высшего качества ($p < 0,05$) — $2,4 \pm 2,4$ и $1,1 \pm 0,3$ соответственно. Клиническая беременность наступила в 39,8% в 1-й возрастной группе и 21,4% во 2-й возрастной группе [5].

Улучшить результаты программ ЭКО при «бедном ответе» — это задача, к решению которой приковано внимание всех специалистов, использующих для лечения бесплодия методы вспомогательных репродуктивных технологий. Исследователи предлагают разные варианты и схемы лечения как в качестве предварительной подготовки, так и в процессе стимуляции яичников [6]. Возможными путями решения данной проблемы могут быть различные меры. Использование увеличенных доз гонадотропинов в протоколах стимуляции суперовуляции. Доза индуктора овуляции, как правило, составляет 400–450 МЕ, сочетание рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) и человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) или, наоборот, низкодозовые протоколы стимуляции суперовуляции, так называемые «мягкие» протоколы. Совершенствование протоколов стимуляции суперовуляции (длинный протокол со снижением дозы агонистов рилизинг-гормонов (АГ-РГ); модифицированный протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (антГн-РГ), сочетание в протоколе АГ-РГ и антГн-РГ), ЭКО в естественном цикле. Использование современных протоколов с криоконсервацией полученных яйцеклеток с последующим переносом размороженных эмбрионов в цикле заместительной гормональной терапии (двойная стимуляция). Методики применения стимуляторов яичникового ответа до протоколов стимуляции суперовуляции. Применение методики созревания яйцеклеток вне организма (IVM) у пациенток с неудачами ЭКО, в т. ч. при отсутствии зрелых ооцитов.

Сочетание рФСГ и чМГ основывается на наличии в менотропинах лютеинизирующего гормона (ЛГ), что профилактирует повышение эндогенного уровня ЛГ. Аргументом сторонников менотропинов явилась необходимость использования положительных эффектов ЛГ в позднюю фолликулярную фазу при «бедном ответе» [7].

Низкодозовые («мягкие») протоколы стимуляции основаны на назначении небольших доз (100–200 МЕ), если на 7–8 день естественного менструального цикла визуализируется 2–3 фолликула. При достижении фолликулами диаметра 14 мм назначают дополнительно антГн-РГ до дня введе-

ния триггера овуляции включительно. «Мягкие» протоколы стимуляции обеспечивают снижение курсовой дозы гонадотропинов, что способствует уменьшению стоимости этапа контролируемой стимуляции в реализации программы ЭКО. Следует отметить, что при применении этих протоколов частота «бедного ответа» заметно возрастает и аргументированно их стоит назначать пациенткам старшего возраста с крайне сниженными показателями овариального резерва и подтвержденным плохим ответом (когда получали не более двух ооцитов) в предыдущих попытках стимуляции с использованием более агрессивных протоколов.

Длинный протокол со снижением дозы АГ-РГ: были сообщения о том, что уменьшение дозы антГн-РГ в 2–4 раза может улучшить ответ яичников и повысить эффективность лечения. Однако убедительных доказательств о преимуществах такой тактики не представлено.

Модифицированный протокол с антГн-РГ: предлагается на 1-й день менструального цикла однократно ввести антГн-РГ (0,25 мг), затем продолжать стимуляцию в обычном режиме и использовать антГн-РГ при достижении фолликулом диаметра 14 мм. Цель этого режима — десенситизация гипоталамо-гипофизарной системы для того, чтобы сформировать пул фолликулов для стимуляции гонадотропинами. Эффективность данной методики достоверно не оценена.

Сочетание в протоколе АГ-РГ и антГн-РГ: при проведении стимуляции яичников антГН-РГ назначают с 19–21 дня предыдущего менструального цикла до 2-го дня последующего, затем подключают гонадотропины. С момента достижения растущими фолликулами диаметра 14 мм назначают антГн-РГ, который используют до момента введения триггера овуляции. Этот протокол не завоевал популярности из-за высокой стоимости и отсутствия преимуществ по сравнению с другими режимами введения препаратов. Наоборот, при использовании описываемой схемы многими специалистами был установлен факт частой отмены циклов.

Двойная стимуляция: при изучении механизмов, приводящих к рекрутированию фолликулов, было обнаружено, что их созревание носит волнообразный характер, и таких волн за цикл всего 3–4, первая из которых начинается в лютеиновую фазу. Поэтому было решено попытаться продолжать стимуляцию малыми дозами гонадотропных гормонов после пункции ооцитов (малые дозы дают равномерный рост большего числа фолликулов, тогда как большие дозы дают резкий рост всего нескольких фолликулов). Это дало свои результаты и позволило в одном цикле получить ооциты два раза. Эмбрионы замораживают и переносят в последующих циклах. Результативность дискутабельна. Рациональность использования этого протокола обусловлена получением большего числа ооцитов за счет двух стимуляций в одном менструальном цикле и соответственно эмбрионов. Однако эту методику отличает большая дороговизна.

Таблица 1

Сравнение биологических показателей циклов ЭКО в программах в зависимости от возраста (отделение вспомогательных репродуктивных технологий МОПЦ, Балашиха, 2014 г.)

Показатели	Возраст			
	До 38 лет	p < 0,05	Старше 38 лет	p < 0,05
Всего циклов	132		67	
Возраст пациенток (лет)	31,8 ± 3,9	p < 0,05	41,9 ± 2,1	p < 0,05
Количество полученных яйцеклеток	10,6 ± 5,8	p < 0,05	4,7 ± 1,1	p < 0,05
Количество зрелых яйцеклеток	7,3 ± 4,6	p < 0,05	3 ± 2,6	p < 0,05
Количество полученных эмбрионов	7,4 ± 4,4	p < 0,05	3,7 ± 1,1	p < 0,05
Эмбрионов высшего качества	2,4 ± 2,4	p < 0,05	1,1 ± 0,3	p < 0,05
Количество перенесенных эмбрионов	2,2 ± 0,7	p < 0,05	2,2 ± 1,1	p < 0,05
% циклов с криоконсервацией эмбрионов	32,4 ± 6,8	p < 0,05	2,6 ± 0,8	p < 0,05
Клиническая беременность	39,8%		21,4%	

Следует отметить, что ЭКО в естественном цикле отличает низкая частота наступления беременности даже у пациенток молодого возраста с вполне нормальным овариальным резервом, поскольку до трети фолликулов могут не содержать полноценную яйцеклетку. Кроме того, для ооцитов, полученных в естественных циклах, характерна относительно невысокая частота оплодотворения (не более 70%), а у полученных из таких ооцитов эмбрионов отмечается невысокая частота дробления (не более 50%) и имплантации (не более 15%). Все это приводит к тому, что результативность таких циклов по показателю частоты наступления беременности на уровне 3–4%. Рекомендация о целесообразности применения методики ЭКО в естественном цикле у женщин старшего репродуктивного возраста имеет такую же аргументацию, как и «мягкие» протоколы — экономия на препаратах гонадотропных гормонов [8].

При использовании IVM, предложенной авторами, получают ооциты при пунктировании фолликулов диаметром 10–12 мм. Далее обеспечивают их дозревание в специальных средах, последующее их оплодотворение (с использованием ИКСИ) и в дальнейшем выполняют перенос полученных эмбрионов или бластоцист [9].

Однако четкой доказательной базы эффективности описанных выше методик пока нет. Есть отдельные обнадеживающие исследования зарубежных и отечественных специалистов (А. А. Смирнова и соавт., 2016; Байкошкарова С. Б. и соавт., 2015; Никитин С. В. и соавт., 2016, С. Ю. Калинченко и соавт., 2016; Kuang Y. et al., 2014; Moffat R. et al, 2014; Ubaldi F. M., 2016) именно у пациенток с низким овариальным резервом старшей возрастной группы с прогнозом «бедного ответа».

Ряд авторов описывает методики применения стимуляторов яичникового ответа до протоколов стимуляции суперовуляции: андрогенный и эстрогенный прайминг, использование гормона роста (СТГ), оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, гестагены, биологически активные добавки.

По сообщениям Е. В. Крстич (2010) и К. В. Краснопольской и соавт. (2010), «андрогенный прайминг» полезен именно для тех «возрастных» пациенток, у которых имеет место снижение андрогенсекретирующей функции яичников, проявляющаяся в аномально низких значениях общего тестостерона (менее 1 нмоль/л). По наблюдению этих авторов, гипоандрогенное

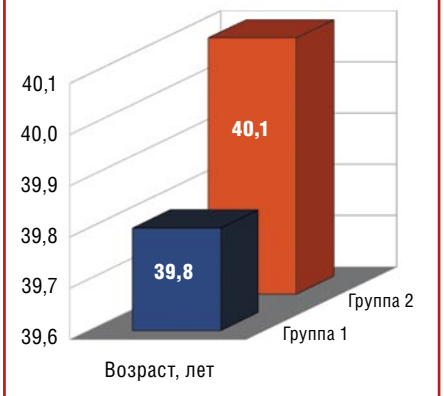


Рис. 2. **Возраст пациенток**

состояние является самостоятельным фактором риска «бедного ответа», которое не коррелирует с уменьшением овариального резерва. Таким пациенткам эти авторы рекомендуют назначать тестостерон-содержащий препарат Андрогель (в суточной дозе 2.5 г геля, содержащего 25 мг тестостерона) в течение 15–20 дней до начала стимуляции гонадотропинами, что позволяет снизить частоту «бедного ответа». Механизм положительного эффекта «андрогенного прайминга» у таких пациенток авторы связывают со способностью андрогенов активизировать ранний рекрутинг фолликулов в созревающую когорту, увеличить экспрессию рецепторов к ФСГ на клетках гранулезы малых антральных фолликулов и поддерживать адекватную чувствительность ФСГ-рецепторов на всех гормонально-зависимых этапах фолликулогенеза.

Авторы, предложившие методику эстрогенного прайминга (эстрогены в лютеиновую фазу предыдущего цикла), исходили из того, что когорта фолликулов, которая вступит в активный фолликулогенез в следующем менструальном цикле, формируется в середине лютеиновой фазы предыдущего. Назначение эстрогенов в этот период, по мнению разработчиков данной методики, может пролонгировать стимулирующий эффект ФСГ в лютеиновой фазе цикла, а также увеличивать уровень продукции эстрогенов растущими фолликулами, обеспечивая их более быстрый рост.

Сообщений о возможном влиянии гормонов роста (СТГ) на функцию яичников чрезвычайно мало. Существуют единичные публикации ряда авторов (Аншина М. Б., 1998; Kucuk T. et al., 2008; Kolibianakis E. M. et al., 2009).

Смысл назначения оральных контрацептивов в монофазном режиме заключается во временном торможении гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, после чего в последующем цикле вероятен так называемый ребаунд-эффект, т. е. активация деятельности этой системы. Представленная методика зачастую оказывается эффективной у пациенток молодого возраста, у которых наблюдается олигоменорея и ановуляция на фоне достаточной или же высокой концентрации эстрогенов. В то же время назначение оральных контрацептивов женщинам со сниженными показателями овариального резерва и сопутствующей гипоэстрогенией вряд ли является перспективным методом надежного предупреждения «бедного ответа».

Назначение гормонов в циклическом режиме (заместительная гормонотерапия) — эстрогены в возрастающей дозе в фолликулярную фазу, препараты прогестерона совместно с эстрогенами в лютеиновую фазу — имитирует физиологические колебания уровней половых стероидов в течение менструального цикла. Возможно, это полезно в обеспечении трансформации эндометрия, но вряд ли может положительно сказаться на последующем ответе яичников на стимуляцию их функции.

Гестагены как предварительное лечение, скорее всего, не имеют отношения к последующей способности яичников отвечать на стимуляцию гонадотропинами. Показаниями для назначений этих препаратов являются наличие фолликулярных кист в яичниках, необходимость фиксации менструальноподобной реакции и обеспечение адекватной трансформации эндометрия.

Неспецифические средства — биологически активные добавки, фитоэстрогены, гомеопатические препараты — в настоящее время довольно широко используют не только врачи, но и пациенты, занимающиеся самолечением. При «бедном ответе» яичников и/или многочисленных неудачных попытках ЭКО — это «средства отчаяния».

Приходится признать, что на сегодняшний день результаты различных метаанализов так и не подтвердили достоверной эффективности каких-либо определенных лекарственных препаратов [10].

Другими возможными путями решения результативности программ у пациенток старшей возрастной группы с прогнозом бедного ответа может стать использование комплексных программ ЭКО с параллельным использованием донорских ооцитов (нативных или витрифицированных) или донорских эмбрионов. Проведение таких программ ЭКО, выполняемых за счет средств ТФ ОМС, возможно с параллельным использованием в этой программе донорских ооцитов (нативных или витрифицированных) или донорских эмбрионов за счет средств самой пациентки после подписания супружеской парой всех необходимых юридических документов. При этом на этапе переноса эмбрионов всегда переносится не менее двух эмбрионов. Один эмбрион, полученный путем оплодотворения спермой мужа ооцитов пациентки (обычно низкого качества), другой — либо полученный путем оплодотворения донорских ооцитов спермой мужа (обычно хорошего качества), либо донорский эмбрион. При отсутствии эмбрионов, полученных от оплодотворения спермой мужа ооцитов пациентки, осуществляется перенос двух эмбрионов, полученных путем оплодотворения донорских ооцитов спермой мужа или двух донорских эмбриона.

Целью данного исследования было дать сравнительную характеристику эффективности базовых программам ЭКО и ПЭ, проводимых в условиях государственной поддержки за счет средств ТФ ОМС и комплексных программ с сочетанным финансированием (наряду со средствами ТФ ОМС параллельная оплата ДО, ДЭ или донорской программы из собственных средств) у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом бедного ответа.

Материалы и методы исследования

Нами были проанализированы исходы программ, выполняемые за счет средств ТФ ОМС на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий МОПЦ за 2015 и 2016 гг. у пациенток старшего репродуктивного возраста с прогнозом «бедного ответа», которые были разделены на две группы. 1-ю группу составили 69 пациенток, которым была проведена базовая программа ЭКО и ПЭ в 2015 г., во 2-ю группу вошло 60 пациенток с проведенной как базовой, так и комплексной программой ЭКО и ПЭ в 2016 г. Также была выделена 2а подгруппа — 26 паци-

енток из 60, которым была проведена комплексная программа ЭКО и ПЭ. Все супружеские пары были обследованы по единому стандарту (Приказ № 107н МЗ РФ), а в период проведения программы — согласно Приказу № 556 от 30.10.12.

Отбор пациентов для программ вспомогательных репродуктивных технологий за счет средств ТФ ОМС проводился по критериям, рекомендованным и изложенным в Информационно-методическом письме МЗ РФ и Федерального Фонда ОМС № 15–4/10/2–1777 и № 1359/30–4 от 18.03.2014 г. «О направлении граждан Российской Федерации для проведения процедуры ЭКО в 2014», а также в соответствии с Приказом МЗ РФ № 916н от 10.12.13 «О перечне видов высокотехнологичной помощи». Критериями отбора пациенток для ведения комплексных программ с параллельным использованием донорских ооцитов являлось снижение овариального резерва, определяемое Болонскими критериями ESHRE. Основной регламентирующей документацией, дающей возможность проводить комплексные программы, послужили Приказ МЗ РФ № 107н от 30.08.2012, Приказ МЗ РФ № 556 от 30.10.12, информационно-методическое письмо МЗ РФ от 29.03.2016. В Приказе № 107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», п. 22а: «Ограничениями для применения базовой программы ЭКО является снижение овариального резерва (по данным УЗИ и уровня АМГ в крови)»; в п. 22б отмечено, что «при недостаточном ответе яичников на ССО, неоднократном получении эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводил к наступлению беременности, показано использование донорских эмбрионов и/или криоконсервированных половых клеток и эмбрионов». Приказом № 556 от 30.10.12 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий» обозначены процедуры и лекарственные препараты базовой программы ЭКО, оплачиваемые из средств ТФ ОМС. Информационно-методическое письмо МЗ РФ и ФОМС от 22 марта 2016 г. «О направлении граждан Российской Федерации для проведения процедуры ЭКО» указывает на возможность в рамках базовой программы ЭКО, финансируемой за счет ТФ ОМС, использовать дополнительные медицинские услуги, оплата которых производится за счет иных средств. «Оплата медицинских услуг при проведении процедуры ЭКО в рамках базовой программы ОМС, не предусмотренных стандартом медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий ... (использование донорских ооцитов, донорской спермы, донорской спермы, донорских эмбрионов, суррогатное материнство, криоконсервация и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов) производится дополнительно за счет личных средств и иных средств, предусмотренных законодательством РФ».

Стимуляция суперовуляции проводилась по длинному протоколу с минидозами АГ-РГ (Диферелин дейли форма по 0,1 мг вводили 0,05–0,025 мг). Выбор препарата определялся его безопасностью, эффективностью и простыми условиями хранения). Стимуляция яичников осуществлялась рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном человека Гонал-Ф. Выбор препарата определялся его качеством, эффективностью и разнообразием удобных форм и доз введения (флаконы по 75 МЕ, шприц-ручки по 300 МЕ с уменьшающейся минимальной дозировкой и шагом введения препарата). Наряду с рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном с целью оптимизации дозревания фолликулов применялись мочевые гонадотропины (Менопур). Суточная доза ГТ — 300 МЕ. В качестве триггера овуляции использовался рХГЧ — Овитрель 250 мкг. Поддержка лютеиновой фазы проводилась микронизированным прогестероном (Утрожестан). Подготовка эндометрия в программах осуществлялась трансдермальными формами эстрогенов. Критериями назначения препаратов эстрогенов являлись толщина эндометрия по УЗИ и гормональный профиль. Выбор препарата определялся удобством введения.

Результаты исследования

Все пациентки до программы были обследованы согласно Приказу МЗ РФ № 107н от 30.08.2012, а в период проведения программы — согласно Приказу № 556 от 30.10.12. По основным показателям овариального резерва, среднего возраста, анамнестическим данным группы были сопоставимы. Средний возраст пациенток первой группы составил 39,8 года, второй группы — 40,1 года (рис. 2). Показатели овариального резерва в первой группе составили: уровень ФСГ — 11,2 МЕ/л, АМГ — 0,3 нг/мл, количество антральных фолликулов, определяемых по УЗИ, — 4,8. Во второй группе эти показатели: ФСГ — 10,8 МЕ/л, АМГ — 0,32 нг/мл, количество антральных фолликулов — 5,1 (рис. 3).

У пациенток 1-й и 2-й групп женское бесплодие сочеталось с мужским фактором — астенотератозооспермией в различных сочетаниях умеренной степени выраженности в 42%.

Культивирование эмбрионов проводилось до 5 суток, оценка их качества проводилось по шкале Гарднера. Количество получаемых ооцитов/из них зрелых

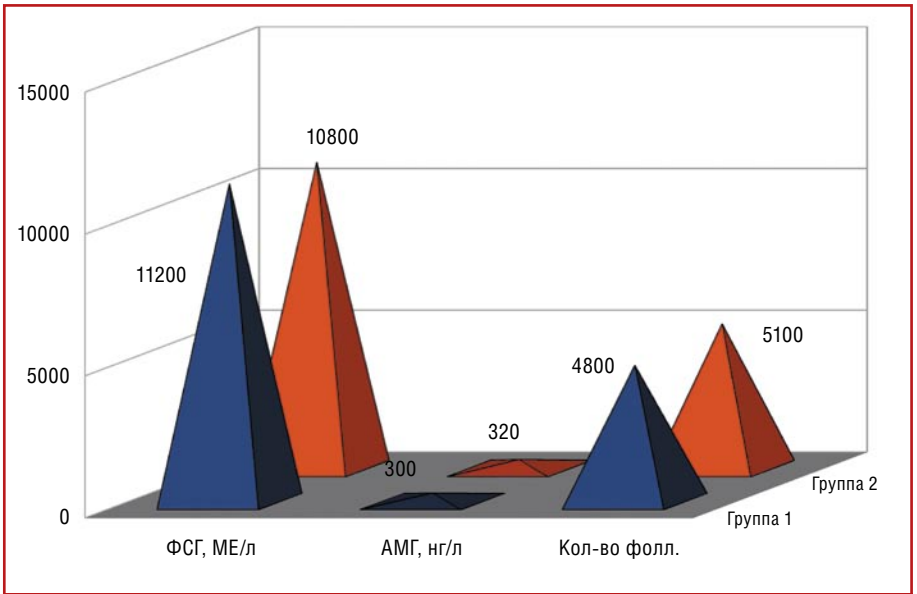


Рис. 3. **Овариальный резерв**

Таблица 2

Количество и качество яйцеклеток

Группы	Общее количество ооцитов	p < 0,05	Количество зрелых ооцитов	p < 0,05
1-я группа	3,7 ± 1,1	p < 0,05	2,7 ± 1.8	p < 0,05
2-я группа	4,7 ± 2,2	p < 0,05	4,1 ± 1,2	p < 0,05
2а группа	7,7 ± 3,4	p < 0,05	5,7 ± 2.4	p < 0,05

Таблица 3

Характеристика полученных эмбрионов

Группы	Количество эмбрионов	p < 0,05	Количество эмбрионов высшего качества	p < 0,05
1-я группа	2,1 ± 1,1	p < 0,05	1,1 ± 0,4	p < 0,05
2-я группа	2,9 ± 1,4	p < 0,05	1,8 ± 0,8	p < 0,05
2а группа	4,4 ± 1,8	p < 0,05	2,7 ± 1,2	p < 0,05

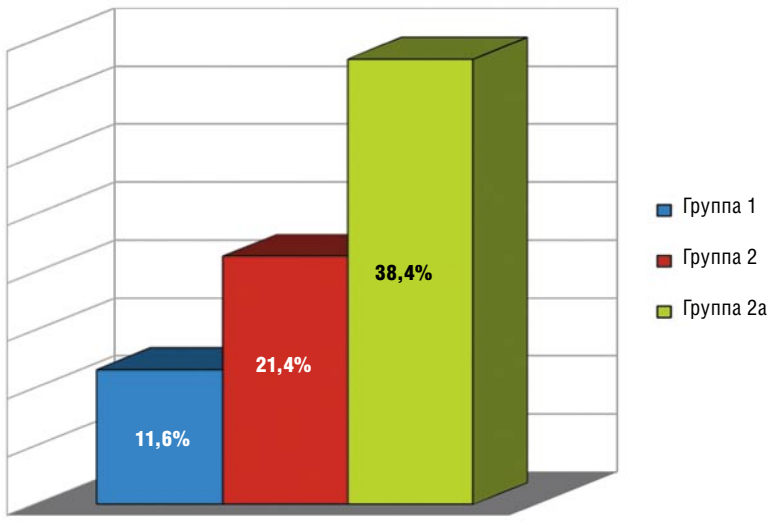


Рис. 4. **Результативность программ**

на одну пациентку составило (p < 0,05): в 1-й группе 3,7 ± 1,1/2,7 ± 1,8, в 2-й группе — 4,7 ± 2,2/4,1 ± 1,2, во 2а группе — 7,7 ± 3,4/5,7 ± 2.4.

Количество полученных эмбрионов на одну пациентку/из них эмбрионов высшего качества (p < 0,05): в 1-й группе — 2,1 ± 1,1/1,1 ± 0,4, в 2-й группе — 2,9 ± 1,4/1,8 ± 0,8; во 2 а группе — 4,4 ± 1,8/2,7 ± 1,2. У всех пациенток перенос эмбрионов проводился на 5-е сутки культивирования.

При проведении комплексных программ осуществлялся перенос двух эмбрионов. Один эмбрион, полученный путем оплодотворения ооцитов пациентки спермой мужа (среднего или низкого качества), второй — донорский, полученный путем оплодотворения донорских ооцитов спермой мужа (высокого качества). В программах с использованием донорских эмбрионов переносились эмбрионы высокого качества. При отсутствии «собственных» эмбрионов проводился перенос двух донорских эмбрионов либо эмбрионов, полученных путем оплодотворения донорских ооцитов спермой мужа. Эффективность программы ЭКО (частота наступления беременности) составила: в 1-й группе — 11,6% на цикл; во 2-й группе — 21,6% на цикл (13), во 2а группе — 38,4% на цикл (10) (рис. 4).

Выводы

Проведена сравнительная характеристика эффективности базовых программам ЭКО и ПЭ, проводимых в условиях государственной поддержки за счет средств ТФ ОМС и комплексных программ с сочетанным финансированием (наряду со средствами ТФ ОМС параллельная оплата ДО, ДЭ или донорской программы из собственных средств) у пациенток старшего репродуктивного возраста с низким овариальным резервом и прогнозом бедного ответа. В целом за отчетный период результативность программ, выполненных в 2016 г., составила 11,6%, а в 2016 г.— 21.6%, то есть увеличилась на 10%. Причем результативность только комплексных программ сопоставима с результативностью программ у пациенток до 35 лет и равна 38,4%. Это говорит о том, что возраст — важный фактор эффективности программ ЭКО и ПЭ, определяющий количество полученных при стимуляции суперовуляции ооцитов, качество переносимых эмбрионов, частоту наступления индуцированной беременности. Применение комплексных программ ЭКО и ПЭ при государственной поддержке у пациенток старше 38 лет значительно улучшает их результативность, а также позволяет пациенткам попытаться использовать полностью свой овариальный резерв. В ряде случаев донорские эмбрионы и эмбрионы, полученные путем оплодотворения донорских ооцитов спермой мужа, способствуют имплантации собственных эмбрионов невысокого качества. Полученные данные требуют дальнейшего исследования и анализа. ■

Литература

1. Российская ассоциация репродукции человека, Регистр ВРТ, отчет за 2014.
2. *Боярский К. Ю.* Факторы, определяющие овариальный резерв // Акуш. и жен. беспл. 2009, 2: 65–69.
3. *Назаренко Т. А., Мишиева Н. Г.* Бесплодие и возраст. М.: МЕДпресс-информ, 2014. С. 7–22.
4. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria // Hum. Reprod. 2011, 26 (7): 1616–1624. DOI: 0.1093/humrep/der092 First published online: April 19, 2011).
5. *Рудакова Е. Б., Замаховская Л. Ю., Стрижова Т. В.* и другие. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифакторная проблема клинической репродуктологии // Медицинский совет. 2015, 9: 46–54.
6. *Назаренко Т. А., Краснопольская К. В.* Бедный ответ. М.: МЕДпресс-информ, 2013. С. 40.
7. *Назаренко Т. А.* Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ, 2013. С. 82–83.
8. *Назаренко Т. А., Краснопольская К. В.* Бедный ответ, М.: МЕДпресс-информ, 2013. С. 45–51.
9. *Краснопольская К. В.* Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 240.
10. *Назаренко Т. А., Краснопольская К. В.* Бедный ответ. М.: МЕДпресс-информ, 2013. С. 4–44.

Антибиотикорезистентность в акушерстве и гинекологии как эпидемиологическая проблема современности

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

ФДПО ГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, *Москва*

Резюме. Рассмотрены современные подходы к антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии, в частности, терапии гнойно-воспалительных заболеваний, с учетом одной из наиболее острых проблем современной медицины — антибиотикорезистентности микроорганизмов. Обсуждаются медицинские возможности преодоления антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: акушерство, гинекология, гнойно-воспалительные заболевания, антибиотикорезистентность.

Abstract. Modern approaches to antibacterial therapy in obstetrics and gynecology were considered, in particular, therapy of purulent inflammatory diseases, taking into account one of the most serious problems of modern medicine – resistance of microorganisms to antibiotics. Medical possibilities of coping with antibiotic resistance were discussed.

Keywords: obstetrics, gynecology, purulent inflammatory diseases, antibiotic resistance.

Антибактериальные препараты являются важным и часто главным компонентом комплексной терапии инфекционной патологии в акушерской практике, их рациональное и обоснованное применение в большинстве случаев определяет эффективность проводимого лечения, благоприятные акушерские и неонатальные исходы.

В России в настоящее время используется 30 различных групп антибиотиков, а число препаратов (без учета неоригинальных) приближается к 200. В США показано, что одними из самых часто назначаемых беременным препаратов являются антибиотики: 3 из 5 применяемых препаратов во время беременности являются антибактериальными средствами. Несмотря на то, что небольшое количество исследований выявили возможные негативные последствия антибактериальной терапии во время беременности, частота использования противомикробных препаратов при гестации остается в значительной степени неизвестной. Популяционное когортное исследование, проводившееся в Дании с 2000 по 2010 г., выявило, что назначение антибиотиков зарегистрировано в 33,4% случаев среди всех родоразрешений и в 12,6% — среди всех проведенных искусственных прерываний беременности, при этом с 2000 по 2010 гг. назначение противомикробных препаратов возросло с 28,4% до 37,0%. В исследовании L. de Jonge и соавт. было показано, что у 20,8% пациенток во время беременности был назначен как минимум один антибактериальный препарат, при этом наиболее часто применялись β-лактамные антибиотики. Стоит отметить, что схожие тенденции отмечаются во многих странах мира.

Необходимо сказать, что микробиологической особенностью гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве, гинекологии и неонатологии является полимикробная этиология данных заболеваний. Среди возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта у беременных и родильниц доминируют условно-патогенные энтеробактерии (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.), часто в ассоциации с облигатными анаэробами семейства бактероидов — *Prevotella* spp. и анаэробных кокков. В последние годы увеличилась роль энтерококков в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и неонатологии, что, по-видимому, связано с устойчивостью этих бактерий к цефалоспоринам, широко используемым в акушерской практике. Общие закономерности динамики этиологической структуры гнойно-воспалительных заболеваний позволяют сказать, что в каждом стационаре имеются определенная эпидемиологическая ситуация, биологические особенности возбудителей и их чувствительность к антибиотикам, в связи с чем необходим локальный мониторинг за видовым составом и антибиотикорезистентностью выделяемых микроорганизмов, определяющий выбор препаратов для профилактики и лечения заболевания. Применение антибактериальных препаратов в акушерской практике имеет ряд особенностей, которые следует учитывать для эффективного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у беременных и родильниц. Антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии может быть эффективной только с учетом их клиники, этиологии, патогенеза и ряда особенностей, возникающих в организме беременных женщин и определяющих правильный выбор и адекватное применение антибактериальных препаратов.

Во время беременности антибактериальная терапия должна быть направлена на ликвидацию инфекции, предупреждение заражения плода и новорожденного, а также развития послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний. Рациональное и эффективное применение антибиотиков при беременности предполагает выполнение следующих условий:

- использование лекарственных средств только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма (критерии Управления по контро-

Контактная информация:
vnkuzmin@rambler.ru

лю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA));
- при назначении препаратов следует учитывать срок беременности, необходимо особенно тщательно подходить к назначению антимикробных препаратов в I триместре гестации;
- тщательный контроль за состоянием матери и плода в процессе лечения.

Антибактериальные препараты для использования в акушерской практике не должны обладать ни тератогенными, ни эмбриотоксическими свойствами; по мере возможности, при максимальной эффективности быть малотоксичными, с минимальной частотой побочных явлений. Ряд современных антибиотиков полностью удовлетворяют этим требованиям, в частности ингибиторозащищенные пенициллины, цефалоспорины и макролиды. Современная антибактериальная терапия отдельных нозологических форм начинается с эмпирического лечения, когда антибиотики вводят сразу после диагностирования заболевания с учетом возможных возбудителей и их чувствительности к препаратам. При выборе препарата для стартовой терапии учитывают известные литературные данные о его спектре действия на микроорганизмы, фармакокинетических особенностях, этиологической структуре данного воспалительного процесса, структуре антибиотикорезистентности. Перед началом терапии следует получить материал от больной для проведения микробиологического исследования. С первых дней заболевания целесообразно назначать антибиотик или комбинацию антибиотиков, максимально перекрывающих спектр возможных возбудителей заболевания. Для этого необходимо использовать комбинации синергидно действующих антибиотиков с дополняющим друг друга спектром действия или один препарат с широким спектром действия. При положительной динамике заболевания на основании результатов микробиологического исследования можно перейти на препараты более узкого спектра действия. После выделения возбудителя и определения его чувствительности к антимикробным препаратам при отсутствии клинического эффекта от начатой эмпирической терапии целесообразно продолжить лечение тем препаратом, к которому, по данным анализа, чувствителен возбудитель заболевания. Целенаправленная монотерапия часто бывает более эффективна, она выгоднее и в экономическом отношении. Комбинация антибактериальных препаратов показана при лечении заболеваний полимикробной этиологии с целью снижения возможности развития антибиотикорезистентности некоторых видов бактерий, для использования преимущества совместного действия антибиотиков, в т.ч. уменьшения дозы используемых препаратов и их побочного действия. Однако следует учитывать, что комбинированная терапия, как правило, менее выгодна экономически, чем монотерапия.

Антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии должна быть системной, а не локальной. При системном лечении удается создать необходимую концентрацию антибиотиков в крови и очаге поражения, поддерживая ее требуемое время. Местное использование антибактериальных препаратов не позволяет достигнуть указанного эффекта, что, в свою очередь, может привести к селекции резистентных штаммов бактерий и недостаточной эффективности проводимой локальной антибиотикотерапии.

Антибиотикорезистентность микроорганизмов — одна из наиболее острых проблем современной медицины. Устойчивость микроорганизмов различают двух типов: первичную (видовую), обусловленную отсутствием мишени для лекарственного вещества, непроницаемостью мембраны клетки, ферментативной активностью возбудителя; и вторичную, приобретенную, — при использовании ошибочных доз препарата.

«...Если современная медицина ... в корне не пересмотрит отношение к использованию антибиотиков, рано или поздно наступит постантибиотическая эпоха, в которой многие распространенные инфекционные заболевания лечить станет нечем, и они вновь будут уносить множество человеческих жизней. Станут невозможными хирургия, трансплантология и многие другие отрасли медицины». Эти горькие слова генерального директора ВОЗ доктора Маргарет Чен, произнесенные во Всемирный день здоровья в 2011 г., сегодня звучат еще актуальнее. Бактерии с лекарственной устойчивостью стремительно распространяются по планете. Все больше основных лекарственных средств перестает действовать на бактерии. Арсенал терапевтических средств стремительно сокращается. В наши дни в странах Европейского Союза, Норвегии и Исландии ежегодно около 25 тыс. человек умирают от инфекций, вызванных резистентными бактериями, причем большинство таких случаев наблюдается в больницах. Отечественная проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов также расценена как угроза национальной безопасности, что подтверждает Всемирный экономический форум, включивший Россию в список стран с глобальным риском, поскольку 83,6% российских семей бесконтрольно принимают противомикробные препараты (Добрецова Т. А., Маклецова С. А., 2015). По данным Минздрава РФ, около 16% россиян на сегодняшний момент имеют антибиотикорезистентность. При этом 46% населения России убеждены в том, что антибиотики убивают вирусы так же, как и бактерии, и поэтому назначают себе антибиотики при первых симптомах острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. В настоящее время 60–80% врачей в РФ для перестраховки назначают антибиотики, не проверяя, будет ли он действовать на данный штамм бактерии у данного конкретного пациента. Мы собственными руками выращиваем монстров — супербактерии. Вместе с этим за последние 30 лет не было открыто ни одного нового класса антибиотиков, но за это же время резистентность некоторых возбудителей к отдельным антибиотикам полностью исключила возможность их применения в настоящее время.

Ключевая причина развития резистентности — ненадлежащее использование антимикробных препаратов, такое как:
- применение препаратов без необходимости или же против заболевания, которое данный препарат не лечит;
- прием препаратов без назначения медицинским специалистом;
- несоблюдение предписанного режима приема антибиотиков (недостаточное или чрезмерное применение препаратов);
- излишнее назначение антибиотиков врачами;
- передача антибиотиков другим лицам или использование остатков предписанных лекарственных средств.

Устойчивость ставит под угрозу достижения современной медицины. Возвращение в доантибиотиковую эру может привести к тому, что многие инфекционные болезни в будущем станут неизлечимыми и неконтролируемыми. Во многих странах уже сейчас

действуют государственные программы по борьбе с антибиотикорезистентностью.

Термин «супербактерия» (superbug) в последние годы стал все чаще появляться не только в профессиональной литературе, но и в СМИ для немедицинской аудитории. Речь идет о микроорганизмах, обладающих устойчивостью ко всем известным антибиотикам. Как правило, супербактериями оказываются внутрибольничные штаммы. Появление устойчивости к антибиотикам — это естественный биологический феномен, отражающий в действии эволюционные законы изменчивости и естественного отбора Чарльза Дарвина с той лишь разницей, что в качестве фактора «отбора» выступает деятельность человека, а именно — нерациональное применение антибиотиков. Устойчивость бактерий к антибиотикам развивается вследствие мутаций или в результате приобретения генов резистентности от других бактерий, уже имеющих устойчивость. Оказалось, что супербактерии отличает от остальных наличие фермента металло-β-лактамазы-1 Нью-Дели (NDM1; впервые он был обнаружен именно в Нью-Дели). Энзим обеспечивает резистентность к одному из наиболее действенных классов антибиотиков — карбапенемам. Как минимум каждый десятый штамм бактерий, несущих ген фермента NDM1, обладает дополнительным, пока не расшифрованным набором генов, обеспечивающим панрезистентность, — ни один антибиотик не способен воздействовать на этот микроорганизм ни бактерицидно, ни даже бактериостатически. Вероятность передачи гена NDM1 от бактерии к бактерии велика, так как он обнаружен в плазмидах — дополнительных внехромосомных носителях генетической информации. Эти формы жизни передают друг другу генетический материал горизонтально, без деления: они соединяются попарно цитоплазматическими мостиками, по которым из одной клетки в другую транспортируются кольцевые РНК (плазмиды) (Алеев И. А., 2013). Разновидностей бактерий, включившихся в «суперпроцесс», становится все больше. Это в первую очередь возбудители анаэробной и аэробной раневой инфекции — клостридии, золотистый стафилококк (в некоторых странах устойчивыми к одному или многим антибиотикам являются более 25% штаммов этого инфекта), клебсиеллы, ацинетобактер, псевдомонады. А также самый частый патоген при воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей — кишечная палочка.

Категорично важно в борьбе с проблемой резистентности — соблюдение правил назначения антимикотиков и антибиотиков (Желтикова-Вострокнутова Т. М., 2014). На фоне наступающих супербактерий стали появляться оптимистичные сообщения о том, что найдены способы борьбы с непобедимым врагом. Одни уповают на бактериофаги, другие — на покрытия с нанопорами, притягивающие любые бактерии за счет разности зарядов, третьи упорно ищут новые антибиотики.

К медицинским возможностям преодоления антибиотикорезистентности относят применение альтернативных способов лечения инфекционных процессов. В США, Европе и России происходит ренессанс таргетной терапии инфекций с помощью бактериофагов. Преимуществами фаготерапии является ее высокая специфичность, отсутствие подавления нормальной флоры, бактерицидное действие, в т. ч. в биопленках, саморепликация бактериофагов в очаге поражения, т. е. «автоматическое дозирование», отсутствие токсических и тератогенных эффектов, безопасность во время беременности, хорошая переносимость и очень низкий химиотерапевтический индекс. Назначение бактериофагов можно без преувеличений назвать высокоспецифичной антибактериальной терапией. Исторически единственными лекарственными средствами, подавляющими рост бактерий, были антибактериальные вирусы — бактериофаги. Препараты бактериофагов имеют хорошие перспективы в качестве альтернативы химиотерапевтической антибактериальной терапии. В отличие от антибиотиков они обладают строгой селективностью действия, не подавляют нормальную микрофлору, стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно значимо при лечении хронических воспалительных заболеваний или бактерионосительства.

Лечебно-профилактические бактериофаги содержат поликлональные вирулентные бактериофаги широкого диапазона действия, активные в т. ч. и в отношении бактерий, устойчивых к антибиотикам. Фаготерапия может успешно сочетаться с назначением антибиотиков.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы бактериофаги для лечения и профилактики кишечных инфекций — дизентерийный поливалентный, сальмонеллезный групп A, B, C, D, E, брюшнотифозный; против основных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний — стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, протейный, синегнойный, а также комбинированные препараты из нескольких видов бактериофагов: колипротейный, пиобактериофаг поливалентный, содержащий стафилококковый, стрептококковый, клебсиеллезный, протейный, синегнойный и коли бактериофаги, интести-бактериофаг, включающий дизентерийный, сальмонеллезный, стафилококковый, энтерококковый, протейный, синегнойный и коли бактериофаги.

Достоинство поливалентных (монокомпонентных) препаратов заключается в строгой специфичности действия, поскольку они вызывают гибель только своего конкретного вида бактерий и в отличие от антибиотиков не влияют на нормальную микробиоту влагалища и кишечника больного. Использование бактериофагов показало хорошие результаты при лечении и профилактике кишечных инфекций, дисбактериозов, гнойно-воспалительных заболеваний при хирургической, педиатрической, гинекологической, ЛОР- и офтальмологической патологии. Отечественными неонатологами показана высокая эффективность фаготерапии гнойно-септических инфекций у детей раннего возраста.

Поликомпонентные препараты бактериофагов наиболее удобны в клинической практике врача акушера-гинеколога, принимая во внимание постоянное существование смешанных бактериальных ассоциаций.

После определения чувствительности бактерий к конкретному фагу можно использовать монокомпонентные поливалентные бактериофаги. Разнообразие механизмов резистентности к антибиотикам обусловливает возможность комбинированного применения химиопрепарата с антибактериальной активностью в сочетании с бактериофагом (фагоантибиотикотерапия). Особенно эффективна такая комбинация для разрушения микробных биопленок. Препараты бактериофагов могут назначаться для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, нарушений микроценоза, а также для предотвращения колонизации слизистых оболочек женских половых органов условно-патогенными бактериями. В условиях роста антибиотикорезистентности можно рассматривать

бактериофаги как успешную альтернативу антибиотикам. Комбинированные препараты фагов имеют более высокую активность литического действия на бактериальную клетку за счет синергизма действия отдельных фагов и обеспечивают получение лечебного эффекта при инфекциях, вызванных ассоциациями микробов.

На данном этапе накопленных знаний фундаментальной и клинической микробиологии и вирусологии, имеющегося клинического опыта необходимо выделить доказанные преимущества фаготерапии:

- строгая специфичность: бактериофаги воздействуют только на чувствительные к ним бактерии, в то время как антибиотики поражают бактерии без какой-либо специфичности, вызывая угнетение нормальной микрофлоры и формирование резистентности;
- быстродействие и глубокое проникновение в очаг инфекции: при пероральном приеме через 1 час бактериофаги попадают в кровь, через 1–1,5 часа выявляются из бронхолегочного экссудата и с поверхности ожоговых ран, через 2 часа — из мочи, а также из ликвора больных с черепно-мозговыми травмами;
- самовоспроизведение: ДНК бактериофага встраивается в хромосому бактерии, вследствие чего бактериальная клетка начинает продуцировать сотни бактериофагов, поражающих бактерии до их полного уничтожения;
- саморегуляция: в отсутствие бактерий, необходимых для размножения, бактериофаги быстро и полностью удаляются из организма;
- безопасность и отсутствие противопоказаний: препараты бактериофагов можно назначать беременным, кормящим матерям и детям любого возраста, включая недоношенных;
- полная совместимость с любыми лекарственными средствами: доказанная эффективность препаратов бактериофагов как при монотерапии, так и в комбинации с антибиотиками;
- стимуляция специфического и неспецифического иммунитета: фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний;
- постоянная актуализация фаговых клонов: препараты бактериофагов соответствуют современной этиологической структуре возбудителей.

В настоящее время имеется ограниченное количество сообщений о применении фаготерапии в акушерстве и гинекологии. Распространение применения бактериофагов требует накопления базы качественных рандомизированных мультицентровых клинических исследований. Тем не менее, очевидными являются возможности и перспективы применения бактериофагов в акушерстве и гинекологии:

- монотерапия нарушений микроценоза влагалища;
- монотерапия или комбинация с антибиотиками при лечении воспалительных заболеваний органов малого таза, в т. ч. хронического эндометрита;
- профилактика и лечение инфекций во время беременности с экстрагенитальной локализацией первичного очага;
- профилактика и лечение внутриутробной инфекции;
- профилактика и лечение послеоперационных осложнений при гинекологических вмешательствах и кесаревом сечении.

Таким образом, в условиях формирования антимикробной резистентности, формирования устойчивых бактериальных пленок необходимость в новых альтернативных лечебных технологиях и антимикробных препаратах приобретает все большую значимость. Перспективы применения бактериофагов касаются не только антимикробной терапии, но и высокоточной диагностики, а также онкологии.

Но все это не должно успокаивать. Бактерии все равно умнее, быстрее и опытнее нас! Самый верный путь — тотальное изменение системы использования антибиотиков, ужесточение контроля, резкое ограничение доступности препаратов без рецепта, запрет на нелечебное использование антибиотиков в сельском хозяйстве. В США принята программа «Getsmart» («Соображай!»), ориентированная на разумное использование антибиотиков. Канадская программа «Do bugs need drugs?» («А нужны ли микробам лекарства?») сократила почти на 20% применение антибиотиков при инфекциях дыхательных путей.

Во втором квартале 2014 г. Всемирная Организация Здравоохранения (World Health Organization, WHO) опубликовала отчет об антибиотикорезистентности в мире. Это один из первых детальных докладов за последние 30 лет, касающийся столь актуальной глобальной проблемы. В нем проанализированы данные из 114 стран, в т. ч. России, на основании которых сделан вывод о том, что резистентность к антибиотикам на сегодняшний день отмечается уже во всех странах мира, независимо от уровня их благосостояния и экономического развития. Российская Федерация в 2014 г. со своей стороны стала инициатором подписания документа, в котором закреплено, что оценка ситуации с антибиотикорезистентностью в стране является национальным приоритетом. Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. Для преодоления данной проблемы в 2014 г. был успешно проведен ряд саммитов специалистов по антибактериальной терапии в Самаре, Екатеринбурге, Санкт-Петербурге и Новосибирске. Экспертный совет по здравоохранению при Комитете по социальной политике Совета Федерации активно занимается разработкой стратегических направлений по данной проблеме. Проведение саммитов подобного формата позволит оформить и консолидировать мнение ведущих специалистов во всех регионах РФ и донести наши идеи до Министерства здравоохранения и Правительства РФ. ВОЗ рекомендует реальные меры по профилактике инфекций на самом начальном этапе — за счет улучшения гигиены и доступа к чистой воде, борьбы с инфекциями в медицинских учреждениях и вакцинации. ВОЗ также обращает внимание на необходимость разработки новых лекарственных средств и диагностических тестов микробной резистентности. Войну с инфекциями нельзя выиграть в одной битве, эта гонка никогда не закончится (Добрецова Т. А., Маклецова С. А., 2015). Главное — «бежать быстрее» и держать под контролем болезни. Сегодня как никогда важна солидарная ответственность врачей, фармацевтов-провизоров и пациентов за применением антибактериальных препаратов, правильная культура заботы о здоровье. В каждой стране должен действовать государственный орган или координационный механизм для надзора за антибиотикорезистентностью, обеспечивающий создание систем мониторинга потребления антибиотиков, разработку национальных рекомендаций по рациональному использованию антибиотиков и национальных регламентов для контроля их соблюдения. Примером действенности этих мер являются Национальные компании в странах Европы. А принятая в Таиланде программа «Антибиотики: разумный подход» направлена на ужесточение контроля за назначением

и отпуском антибактериальных препаратов и адресована как врачам, так и пациентам. Первоначально были разработаны и внедрены изменения принципов назначения антибиотиков, что привело к снижению объема их потребления на 18–46%. Далее созданы децентрализованные сети, объединившие местных и центральных партнеров, для дальнейшего расширения программы. В Австралии был принят комплексный пакет мер, направленных на повышение культуры потребления антибиотиков. Ключевая роль в сдерживании антимикробной резистентности с учетом многолетнего периода борьбы с ней в настоящее время отводится правительствам и политикам, а также обучению работников здравоохранения. Многие страны реализуют программы непрерывного обучения по рациональному применению антибиотиков.

Анализ литературных источников, отчетов по выполнению задач глобальной стратегии и резолюций по антибиотикорезистентности показал малое количество сведений об участии России в данном мировом процессе, чему свидетельство недостаток проведенных исследований в этой области. В связи с этим перед отечественным здравоохранением стоят задачи по созданию надежной системы надзора за применением антибиотиков, организации сети наблюдения за антибиотикорезистентностью, систематического сбора данных антибиотикограмм и распространении клинических последствий этого явления. Для преодоления устойчивости бактерий к антибиотикам необходим системный межведомственный подход и активные действия на национальном уровне. ■

Литература

1. *Pirisi A.* Phage therapy — advantages over antibiotics? // Lancet. 2000. Vol. 356 (9239). P. 1418.
2. *Thiel K.* Old dogma, new tricks — 21 st Century phage therapy // Nature Biotechnology (Nature Publishing Group). 2004. Vol. 22 (1). P. 31–36.
3. *Hanlon G. W.* Bacteriophages: an appraisal of their role in the treatment of bacterial infections // Int. J. Antimicrob. Agents. 2007. Vol. 30 (2). P. 118–128.
4. *Захарова Ю. А., Николаева А. М, Падруль М. М.* Лечебно-профилактические препараты бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом: опыт практического использования, отдаленные результаты // Медицинский совет. 2013. № 8. С. 58–62.
5. *Guttman B., Raya R., Kutter E.* Basic Phage Biology, in Bacteriophages: Biology and Applications/Kutter E., Sulakvelidze A. ed. CRP Press, 2005. FL. P. 29–66.
6. *Самсонов А. А., Плотникова Е. Ю.* Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотикассоциированную диарею // Трудный пациент. 2012. № 6. С. 16–24.
7. *Raya R. R., Hébert E. M.* Isolation of phage via induction of lysogens. Bacteriophages: Methods and Protocols, Volume 1: Isolation, Characterization, and Interaction / Martha R. J. Clokie, Andrew M. Kropinski, eds. 2009. Vol. 501. P. 23–32.
8. *Guliy O. I., Bunin V. D., O'Neil D.* et al. A new electro-optical approach to rapid assay of cell viability // Biosensors and Bioelectronics. 2007. Vol. 23. P. 583–587.
10. *Гуртовой Б. Л., Кулаков В. И., Воропаева С. Д.* Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. М.: Триада-Х, 2004. 176 с.
11. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.
12. *Козлов Р. С., Голуб А. В.* Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2011. № 13 (4). С. 322–334.
13. *Кулаков В. И., Гуртовой Б. Л., Анкирская А. С.* Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии // Акушерство и гинекология. 2004. № 1. С. 3–6.
14. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. 3-е изд., исп. и доп. / Под ред. Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 320 с.
15. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Изд-во НИИАХ СГМА, 2007. 384 с.
16. *Балушкина А. А., Тютюнник В. Л.* Основные принципы антибактериальной терапии в акушерской практике // Русский медицинский журнал. Акушерство и гинекология. 2014, № 19. С. 1425–1427.
17. *Буданов П. В., Новахова Ж. Д., Чурганова А. А.* Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии // Русский медицинский журнал. Акушерство и гинекология. 2015, № 1. С. 14–18.
18. *Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A.* et al. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997–2009) // J. Antimicrob. Chemother. 2011. Vol. 66 (6). P. 3–12.
19. *Amann U., Egen-Lappe V., Strunz-Lehner C., Hasford J.* Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2006. Vol. 15. P. 327–337.
20. *Andrade S. E., Gurwitz J. H., Davis R. L.* et al. Prescription drug use in pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. P. 398–407.
21. *Artama M., Gissler M., Malm H., Ritvanen A.* Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996–2006 // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2011. Vol. 20. P. 729–738.
22. *Broe A., Pottegard A., Lamont R. F.* et al. Increasing use of antibiotics in pregnancy during the period 2000–2010: prevalence, timing, category, and demographics // BJOG. 2014. Vol. 121 (8). P. 988–996.
23. *De Jonge L., Bos H. J., van Langen I. M.* et al. Antibiotics prescribed before, during and after pregnancy in the Netherlands: a drug utilization study // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2014. Vol. 23. P. 60–68.
24. *Engeland A., Bramness J. G., Daltveit A. K.* et al. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004–2006 // Br. J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 65. P. 653–660.
25. *Kiser C., Nawab U., McKenna K., Aghai Z. H.* Role of guidelines on length of therapy in chorioamnionitis and neonatal sepsis // Pediatrics. 2014. Vol. 133 (6). P. 992–998.
26. *Lapinsky S. E.* Obstetric infections // Crit. Care Clin. 2013. Vol. 29 (3). P. 509–520.
27. *Stephansson O., Granath F., Svensson T.* et al. Drug use during pregnancy in Sweden — assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register // Clin. Epidemiol. 2011. Vol. 3. P. 43–50.
28. Сайт Минздрава РФ по ссылке www.rosminzdrav.ru.
29. *Козлов Р. С.* Антимикробные препараты и резистентность микроорганизмов: две стороны медали // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. М., 2007. № 3. С. 30–32.
30. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам/Европейский региональный комитет. Баку, Азербайджан, 12–15 сентября 2011 г. Шестьдесят первая сессия, 10 июня 2011 г. Издание ВОЗ, 17 с.
31. *Зуева Л. П., Поляк М. С., Кафтырева Л. А., Колосовская Е. Н.* и др. Эпидемиологический мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET. Методические рекомендации. 2004. 69 с.
32. Распространенность пневмококковой инфекции в Западной Европе. Международный опыт использования 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины // Педиатрическая фармакология. 2008. Т. 5, № 2. С. 51–53.
33. *Nithima Sumpradit, Pisonthi Chongtrakul, Kunyada Anuwong, Somying Pumtong, Kedsenee Kongsomboon* et al. Разумное использование антибиотиков:

работающая модель обеспечения рационального использования лекарственных препаратов в Таиланде // Бюллетень ВОЗ, 2012. Вып. 90. № 12. С. 641–944.
34. Reporting protocol: The European Antibiotic Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Version 3. 2013. 43 p.
35. Improving health worker performance: in search of promising practices / A report by Marjolein Dieleman and Jan Willem Harnmeijer, KIT — Royal Tropical Institute The Netherlands, Evidence and Information for Policy, Department of Human Resources for Health, Geneva, 2006.
36. *Callus A., Kelland K.* Drug-Resistant TB to Affect 2 Million by 2015. Geneva/London, 2011.
37. Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe // Lancet Infectious Diseases. 2014.
38. Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!». Новосибирск, 11 декабря 2014 г. // Лечащий Врач. 2015, № 3, с. 91–95.
39. *Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Крысанов И. С.* Фармакоэкономический анализ стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии // Русский медицинский журнал. 2006, т. 14, № 21 (273), с. 1505–1509.
40. *Лоран О. Б., Синякова Л. А., Косова И. В., Дементьева А. В.* Антибактериальная профилактика и терапия при урогинекологических операциях // Русский медицинский журнал. 2007, т. 15, № 7 (288), с. 620–623.
41. «Об утверждении правил назначения антибиотиков в отделениях стационара». ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. 2014.
42. *Пестрикова Т. Ю., Юрасов И. В., Светачев М. М., Юракова Е. А., Ковалева Т. Д.* Сравнительный анализ эффективности антимикробной терапии в послеоперационном периоде у женщин с осложненными формами ВЗОМТ // Лечащий Врач. 2010, № 9, с. 104–107.
43. *Кузьмин В. Н.* Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium medicinum. 2009, № 6, т. 11, с. 21–23.
44. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии / Под ред. акад. РАМН В. Н. Серова, акад. РАМН Г. Т. Сухих. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 320 с.
45. *Тихомиров А. Л., Сарсания С. И.* Тактика выбора антибиотика для терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Гинекология. 2009, № 5, с. 34–37.
46. *Уткин Е. В.* Клиника, диагностика и терапия воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии. Кемерово: ИПП «Кузбасс», 2010. 168 с.
47. *Конли Д.* Резистентность к противомикробным препаратам: повторение «трагедии общего достояния» // Бюллетень ВОЗ. 2010. Вып. 88. № 11.
48. *Khan A. U., Nordmann P.* Spread of carbapenemase NDM-1 producers: The situation in India and what may be proposed // Scand J. Infect.Dis. 2012. № 44 (7). P. 531–535.
49. *Bonnin R. A., Poirel L., Carattoli A.* et al. Characterization of an IncFIIplasmid encoding NDM-1 from Escherichia coli ST131 // PLoS One. 2012. № 7 (4).
50. *Leski T., Vora G. J., Taitt C. R.* Multidrug resistance determinantsfrom NDM-1-producing Klebsiellapneumoniae in the USA // Int. J. Antimicrob. Agents. 2012. № 17.
51. *Tateda K.* Antibiotic-resistant bacteria and new directions ofantimicrobial chemotherapy // RinshoByori. 2012. № 60 (5). P. 443–448.
52. *Bolan G. A., Sparling P. F., Wasserheit J. N.* The emerging threat ofuntreatable gonococcal infection // N. Engl. J. Med. 2012. № 9; 366 (6). P. 485–487.
53. *Радзинский В. Е.* Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. С. 603–607.
54. *Володин Н. Н.* Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
55. Базовая помощь новорожденному — международный опыт/Сост. акад. РАМН Н. Н. Володин, акад. РАМН Г. Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.
56. Молочные железы и гинекологические болезни / Под ред. В. Е. Радзинского. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2010. С. 73–88.
57. Preventing Hospital-Aquired Infection // Clinical Guidelines. 2000. P. 42.
58. *Алеев И. А., Костин И. Н.* Новые акушерские технологии в санитарном законодательстве // StatusPraesens. 2011. № 2 (5), с. 10.
59. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial Sepsis in Pregnancy // Green-top Guideline. 2012. № 64 a.
60. *Rivers E. P., Katranji M., Jaehne K. A.* et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later // Minerva Anestesiol. 2012. № 78 (6). P. 712–724.
61. *Ruokonen E., Hovilehto S., Loisa P.* et al. Update on current careguidelines. Treatment of severe sepsis in adults // Duodecim. 2009. № 125 (21). P. 2402–2403.
62. *Warren M. L., Ruppert S. D.* Management of a patient with severesepsis // Crit. Care Nurs. Q. 2012. № 35 (2). P. 134–143.
63. *Chhabra S., Kaipa A., Kakani A.* Reduction in maternal mortality due tosepsis // J. Obstet. Gynaecol. 2005. № 25 (2). P. 140–142.
64. *Mabie W. C., Barton J. R., Sibai B.* Septic shock in pregnancy // Obstet. Gynecol. 1997. № 90 (4 Pt 1). P. 553–561.
65. *Munnur U., Bandi V., Guntupalli K. K.* Management principles of thecritically ill obstetric patient // Clin Chest Med. 2011. № 32 (1). P. 53–60.
66. *Neligan P. J., Laffey J. G.* Clinical review: Special populations — criticalillness and pregnancy // Crit. Care. 2011. № 12; 15 (4). 227 p.
67. Obstetric Intensive Care Manual / M. R. Foley, T. H. Strong, T. J. Garite.3 rd ed. McGraw-Hill Comp. 2011. 350 p.
68. *Sheffield J. S.* Sepsis and septic shock in pregnancy // Crit. Care Clin. 2004. № 20. P. 651–660.
69. Chestnut"s Obstetric anesthesia: principles and practice / H. David Chestnut et al. 4 th ed. Elsevier Science, 2009. 1222 p.
70. High risk pregnancy. Management options / Edition D. K. James, P. J. Steer et al. 4 th ed. Mosby Elsevier Inc., 2011. 1475 p.
71. *Lucas D. N., Robinson P. N., Nel M. R.* Sepsis in obstetrics and the role ofthe anaesthetist // Int. J. Obstet. Anesth. 2012. № 21 (1). P. 56–67.
72. *Dare F. O., Bako A. U., Ezechi O. C.* Puerperal sepsis: a preventable postpartum complication // Trop. Doct. 1998. № 28 (2). P. 92–95.
73. *French L. M., Smaill F. M.* Antibiotic regimens for endometritis afterdelivery // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. Issue 1.
74. *Lodi K. B., Carvalho L. F., Koga-Ito C. Y., Carvalho V. A., Rocha R. F.* Rational use of antimicrobials in dentistry during pregnancy // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. 2009. № 1; 14 (1). P. 15–19.
75. SOGC clinical practice guideline Antibiotic Prophylaxis // ObstetricProcedures. 2010. № 247.
76. *Finkielman J. D., De Feo F. D., Heller P. G., Afessa B.* The clinical courseof patients with septic abortion admitted to an intensive care unit // Intensive Care Med. 2004. № 30 (6). P. 1097–1102.
77. *Jamieson D. J., Theiler R. N., Rasmussen S. A.* Emerging infections andpregnancy // Emerg. Infect. Dis. 2006. № 12 (11). P. 1638–1643.
78. *Kankuri E., Kurki T., Carlson P., Hiilesmaa V.* Incidence, treatment andoutcome of peripartum sepsis // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2003. № 82 (8). P. 730–735.
79. *Smaill F., Hofmeyr G. J.* Antibiotic prophylaxis for cesarean section // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. Issue 1.
80. *Sriskandan S.* Severe peripartum sepsis // J. R. Coll. Physicians. Edinb. 2011. № 41 (4). P. 339–346.
81. *Мубарашкина О. А., Сомова М. Н.* Воспалительные заболевания органов малого таза // Медицинский вестник. 2013. № 28 (641).
82. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / Под ред. Сидоровой И. С., Овсянниковой Т. В., Макарова И. О. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
83. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Петерсен Э. Э. Пер. с англ. Под общей ред. Прилепской В. Н. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
84. *Кузьмин В. Н., Адамян Л. В., Пустовалов Д. А.* Инфекции, передаваемые половым путем и охрана репродуктивного здоровья женщин. М.: «Издательство», 2010.

Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у больных с гинекологической патологией

А. З. Хашукоева*, [1], *доктор медицинских наук, профессор*
М. И. Агаева*
М. З. Дугиева*, *доктор медицинских наук*
Т. Н. Сухова**
Л. И. Абдурахманова*

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

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению железодефицитной анемии у женщин. Во многих случаях внутривенный путь введения железа является гораздо более эффективным, в отличие от перорального приема, так как обеспечивает возможность быстрого насыщения организма дефицитным железом. Более всего это важно при лечении анемии, протекающей на фоне хронических заболеваний.
Ключевые слова: анемия, железодефицитная анемия, лечение, препараты железа.

Abstract. Approaches to treatment of iron-deficiency anemia in women were considered. In many cases, the method of intravenous iron administration is much more effective than oral intake, as it provides for fast saturation of the organism with lacking iron. Most of all, it is important in treatment of anemia against the background of chronic diseases.
Keywords: anemia, iron-deficiency anemia, treatment, iron preparations.

Анемия — патологическое состояние, характеризующееся уменьшением концентрации гемоглобина и нередко сопровождающееся снижением числа эритроцитов в единице объема крови [1]. Согласно данным Минздрава РФ за последние 10 лет частота анемий увеличилась в 6,3 раза, причем наиболее распространенной является железодефицитная анемия (ЖДА) (около 90% всех анемий). ЖДА — это гипохромная микроцитарная анемия, возникающая вследствие снижения содержания железа в организме и представляющая собой самостоятельную нозологическую форму [2].

В клинической практике наиболее распространена следующая классификация анемий:

1) анемия, обусловленная острой кровопотерей (постгеморрагические);
2) анемия вследствие нарушения продукции эритроцитов (апластические, железодефицитные, мегалобластные, сидеробластные и др.);
3) анемия вследствие повышенного разрушения эритроцитов (гемолитические).

В зависимости от выраженности снижения уровня гемоглобина выделяют три степени тяжести анемии:

- легкая — уровень гемоглобина выше 90 г/л;
- средняя — гемоглобин в пределах 90–70 г/л;
- тяжелая — уровень гемоглобина менее 70 г/л.

Распространенность у женщин детородного возраста железодефицитных состояний (ЖДС) в некоторых регионах Российской Федерации достигает 30–60%, а согласно данным Всемирной организации здравоохранения в мире общее число лиц с дефицитом железа составляет около 600 млн человек [3]. ЖДС выступают причиной увеличения восприимчивости к острым респираторным вирусным инфекциям и снижения работоспособности.

В гинекологии различают три стадии ЖДС в организме:

1. Прелатентный дефицит железа — скрытый дефицит железа, организм аккумулирует железо при помощи ферритина — железосодержащего белка. Если его показатель низкий, то говорят о наличии прелатентного дефицита железа.
2. Латентный дефицит железа — на данной стадии, наряду с ферритином, истощаются тканевые запасы железа при оптимальных показателях гемоглобина, не наблюдается клинических симптомов дефицита железа, в кишечнике происходит компенсаторное повышение всасывания железа, активность железосодержащих ферментов постепенно снижается.
3. Явный дефицит железа характеризуется уменьшением числа эритроцитов и снижением уровня гемоглобина, который входит в состав эритроцитов и представляет собой вещество, транспортирующее кислород к тканям организма из легких, развитием дистрофических изменений в органах и тканях, а также повышенным количеством протопорфирина в эритроцитах [2, 4].

[1] Контактная информация: azk05@mail.ru

Высокая распространенность анемий среди женщин связана с тем, что женский организм испытывает всегда недостаток железа из-за регулярных кровопотерь. Человеческий организм устроен так, что может восстановить из пищи лишь 2 мг этого минерала в сутки, при условии полноценного питания (употребления в пищу достаточного количества овощей и мяса) [2]. Таким образом, менструальные кровопотери, несмотря на свою «объективность», могут послужить причиной развития дефицита железа в организме женщины. Во время менструаций нормальная кровопотеря составляет 30–50 мл, организм при этом теряет от 15 мг железа [4, 5]. А в случае если менструации обильные и длятся свыше 7 дней, то потери железа составляют более 50 мг. Как следствие, в таких случаях потребность в железе возрастает во много раз [6].

Дефицит железа наблюдается чаще у женщин в возрасте 30–40 лет. Как правило, это происходит в процессе беременности и кормления грудью (как плод, так и грудной ребенок непосредственно получают железо от матери). Также нельзя забывать о потере крови в течение родов. Женщины могут не подозревать о наличии у себя подобной проблемы, хотя регулярно сдают анализ крови во время беременности. Недостаток железа в организме диагностируется, к сожалению, лишь на третьей стадии. Большинство женщин достаточно быстро утомляются и чувствуют разбитыми себя уже при незначительном снижении уровня ферритина. В организме при недостатке железа возникает головокружение и головные боли.

Для того чтобы пополнить запасы железа и при нормальном эритропоэзе восстановить кровопотерю, достаточно содержащегося в пище железа. При заместительной гормональной терапии стимулирующими эритропоэз препаратами адекватное поступление в организм железа оптимизирует назначенное лечение. Следует отметить, что во многих случаях внутривенный путь введения железа более эффективен, чем пероральный, так как обеспечивает возможность быстрого насыщения организма необходимым ему железом [7]. Это особенно важно при лечении анемии, протекающей на фоне хронических заболеваний. Внутривенный путь введения железа помогает преодолеть блокировку всасывания железа из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и создать его запас в организме.

ЖДА в настоящее время является социальным заболеванием с достаточно широкой распространенностью. У беременных женщин представляет собой состояние, обусловленное сокращением содержания железа в костном мозге и сыворотке крови в связи с его большими затратами на формирование фетоплацентарного комплекса, а также перераспределением в пользу плода. Естественным следствием дефицита железа выступает нарушение образования гемоглобина с развитием как гипохромной анемии, так и трофических расстройств тканей.

ЖДА остается серьезной патологией в современной гинекологии, так как частота данного заболевания не снижается. У беременных частота анемии варьирует в пределах 15–80%, а у 98% женщин анемия во время беременности носит выраженный железодефицитный характер [2, 8].

Сбалансировать в женском организме содержание железа способны только железосодержащие препараты.

Нехватка ферментов, содержащих в своем составе железо, может в организме беременной женщины вызвать разнообразные трофические изменения. Наряду с этими изменениями наблюдается появление трещин в уголках рта, желтизна ладоней, ногти становятся хрупкими, выпадают волосы и др. Это заболевание иногда проявляется «экзотическими» гастрономическими пристрастиями. В тяжелой форме развития дефицита железа может наблюдаться понижение или повышение артериального давления, отечность, сердцебиение, а также сердечная недостаточность. Повышается объем циркулирующей крови, возрастает потребность в кислороде, и, как следствие, дефицит железа осложняет ход беременности и родов, что в свою очередь крайне негативно влияет на развитие плода.

К основным факторам риска возникновения и развития у беременных ЖДА относят наличие до беременности хронических заболеваний или анемии, хронические заболевания внутренних органов или инфекционные болезни, многоплодие, ранний токсикоз, уровень гемоглобина меньше 120 г/л в I триместре, длительность менструаций в течение нескольких лет до беременности более 5 дней [9].

Ежесуточно женщина потребляет с пищей от 10 до 20 мг железа, из которых полностью усваивается менее 2 мг, а за время менструации до 75% здоровых женщин теряют от 20 до 30 мг железа [10, 11]. Данное количество железа не может усвоиться даже при его большом содержании в пище. Таким образом, возникает дисбаланс, приводящий к развитию анемии.

При беременности, родах и кормлении грудью совокупная потеря железа составляет приблизительно 1 г, и для того чтобы пополнить запас железа исключительно из пищевых источников, женскому организму требуется примерно 4 года. Следовательно, если женщина рожает ребенка повторно в этот срок, у нее неизбежно развивается дефицит железа [5].

Современные клинические рекомендации включают в себя необходимость приема железосодержащих препаратов всем беременным во II и III триместрах гестации. Для взрослых небеременных женщин суточная доза (18 мг железа) в наиболее редких случаях покрывается исключительно за счет питания [4, 9]. Именно поэтому к началу беременности практически у половины всех женщин резервы железа минимальны.

Согласно современным данным, в конце гестационного процесса дефицит железа развивается без исключения у всех беременных как в скрытой, так и в явной форме. Главным образом это связано с тем, что беременность всегда сопровождается дополнительными потерями железа: 320–500 мг железа расходуется на возросший клеточный метаболизм и прирост гемоглобина, 50 мг железа — на увеличение размеров матки, 100 мг железа — на построение плаценты, 400–500 мг железа — на потребности плода [6].

В итоге плод с учетом запасного фонда обеспечивается в достаточном количестве железом, но у беременных при этом часто развиваются ЖДС различной степени тяжести. Для оценки соответствия запаса железа норме определяется уровень ферритина сыворотки крови, который при своих значениях менее 30 мкг/л считается сниженным.

Сниженная дородовая концентрация гемоглобина (особенно дефицит железа) выступает фактором риска послеродовых кровотечений, коррелируя с тяжестью состояния женщины на ее фоне. Применяя в дородовый период препараты внутривенного железа для коррекции ЖДА, врачи стремятся минимизировать как риск развития кровотечений, так и потребность переливания препаратов крови в перинатальный период. В постнатальный период (от 0 до 6 месяцев) дефицит железа отмечается у 13% матерей, а у 10% женщин диагностируют

анемию. Пероральные формы препаратов железа при этом достаточно медленно действуют и часто не дают необходимого эффекта [2, 11].

Внутривенное железо, бесспорно, выступает безопасной альтернативой, снижая как необходимость переливаний крови, так и их объем. Лечение с помощью внутривенных препаратов железа позволяет достичь существенного увеличения запасов железа и значительно повысить концентрацию гемоглобина в крови.

За исключением тяжелых случаев, ЖДА лечится во время беременности амбулаторно. Врачи для ее лечения назначают прием лекарственных средств с содержанием данного элемента. Как правило, их употребляют длительное время (от 15 недель до 6 месяцев). Уровень гемоглобина в крови поднимается плавно, не ранее третьей недели от начала лечения. Показатель приходит в норму примерно через 2 месяца от начала терапии [9, 11]. Одновременно улучшается состояние здоровья и самочувствие женщины. Однако важно не прерывать курс лечения, так как при увеличении срока беременности плод также растет и его потребности в железе, соответственно, тоже повышаются.

Не стоит забывать и о предстоящих женщине родах, которые, в свою очередь, влекут значительную растрату сил и кровопотерю. Далее наступает период грудного кормления ребенка, вызывающий также нехватку железа. Поэтому специалисты рекомендуют в послеродовой период продолжать поддерживающее лечение с помощью препаратов железа еще 6 месяцев [11, 12]. Для того чтобы определить недостаток железа в женском организме вовремя, симптомы следует рассматривать как в комплексе, так и по отдельности.

Современные исследования показали высокую потребность в переливании компонентов крови пациенткам с тяжелыми маточными кровотечениями, что повышает стоимость госпитализации и снижает в целом качество жизни. Пероральный прием железосодержащих препаратов в целях устранения ЖДС у женщин с меноррагиями позволяет избежать трансфузий эритромассы во всех известных случаях, кроме выраженного падения уровня гемоглобина, когда пероральные формы не могут полностью компенсировать потери железа [12].

На сегодняшний день в России, к сожалению, широкое распространение получили лекарства, содержащие большое количество железа при расчете на одну таблетку. Токсические эффекты терапии, проявляющиеся при этом, считались неизбежными, и с целью их предотвращения, как правило, рекомендовался прием лекарственного средства во время еды для связки свободных ионов железа и предотвращения тем самым их отрицательного влияния на ЖКТ. Парадокс очевиден: рекомендовались значительные дозы железа, связывание железа белками пищи одновременно с этим снижало во много раз его поступление. Терапевтический эффект в результате не зависел никаким образом от высокой дозы железа в лекарстве [5, 6].

При выборе содержащего железо препарата необходимо учитывать ряд факторов. Так как ионизированное железо из ЖКТ всасывается исключительно в двухвалентной форме и огромную роль в данном процессе играет аскорбиновая кислота, то крайне важно наличие ее в препарате. В гемопоэзе большое значение принадлежит фолиевой кислоте, которая усиливает нуклеиновый обмен. Также для нормального обмена фолиевой кислоты важен цианокобаламин, выступающий ключевым фактором при формировании из нее активной формы.

Дефицит данных веществ, возникающий достаточно часто при связанных с кровопотерями анемиях, приводит к нарушениям синтеза ДНК в кроветворных клетках, в то время как включение данных компонентов в лекарственное средство повышает активную абсорбцию в кишечнике железа и его дальнейшую утилизацию, освобождает дополнительное число ферритина и трансферрина [13]. Как следствие, скорость синтеза гемоглобина увеличивается, а эффективность терапии как ЖДА, так и других ЖДС повышается.

Единственным препаратом железа для внутривенного введения в СССР был Феррум Лек. В России для внутривенного восполнения дефицита железа разрешены следующие препараты: Венофер, КосмоФер и Ликферр (из них отечественный Венофер). Во многих странах используются препараты нового поколения с усовершенствованными характеристиками — Феринжект (железа карбоксимальтозат), Ферумокситол (наночастицы оксида супермагнитного железа) и Монофер (железа (III) гидроксид олигоизомальтозат 1000) [5, 13, 14].

Датская фармацевтическая компания, являющаяся мировым экспертом в разработке железосодержащих препаратов, создала новый высокоэффективный препарат железа для внутривенного использования, с минимальными ограничениями при назначении. Организация работает над клиническими программами с целью дальнейшего подтверждения безопасности, эффективности и удобства применения Монофера как современного средства лечения ЖДА.

Препарат Монофер (железа (III) гидроксид олигоизомальтозат 1000) был создан на базе технологии матричной структуры с чередующимися фрагментами олигоизомальтозата 1000 и железа (III) гидроксида, за счет чего обеспечивается низкая токсичность препарата [14, 15]. Благодаря низкой токсичности Монофер может быть назначен в высокой дозе, создавая возможность коррекции ЖДС всего за один визит.

К основным факторам безопасности Монофера можно отнести: отсутствие тест-дозы, низкий риск анафилактических реакций, минимальный риск токсичности, обусловленный наличием в составе препарата свободного железа. Удобство применения Монофера основано на возможности высокой (до 20 мг/кг) и быстрой (до 60 мин) скорости инфузии за счет низкой токсичности препарата [15].

Матричная структура препарата включает прочно связанное и стабильное железо, способствуя медленному и контролируемому высвобождению железосодержащих белков биоактивного железа с минимальным риском токсичности из-за присутствия свободного железа (рис.) [10].

Препараты железа нового поколения имеют в своем составе меньшее содержание свободного железа, в отличие от старых препаратов железа. Монофер предоставляет для каждого пациента с ЖДА удобную дозировочную линейку в виде:

- внутривенной капельной инфузии: 200–1000 мг (назначается 1 раз в неделю до полного достижения восстановления дефицита железа):
  - а) 11–20 мг/кг — 60 минут (необходимо добавить от 100 до 500 мл стерильного раствора NaCl 0,9%);
  - б) 6–10 мг/кг — 30 минут;
  - в) 0–5 мг/кг — 15 минут;
- внутривенной болюсной инъекции: 100–200 мг в неделю до 3 раз (скорость — 50 мг/мин). Может быть также растворен в 10–20 мл стерильного раствора 0,9% NaCl [12].

Если необходимость пациента в восполнении железа превышает показатель 20 мг/кг, доза Монофера должна быть обязательно разделена и назначена

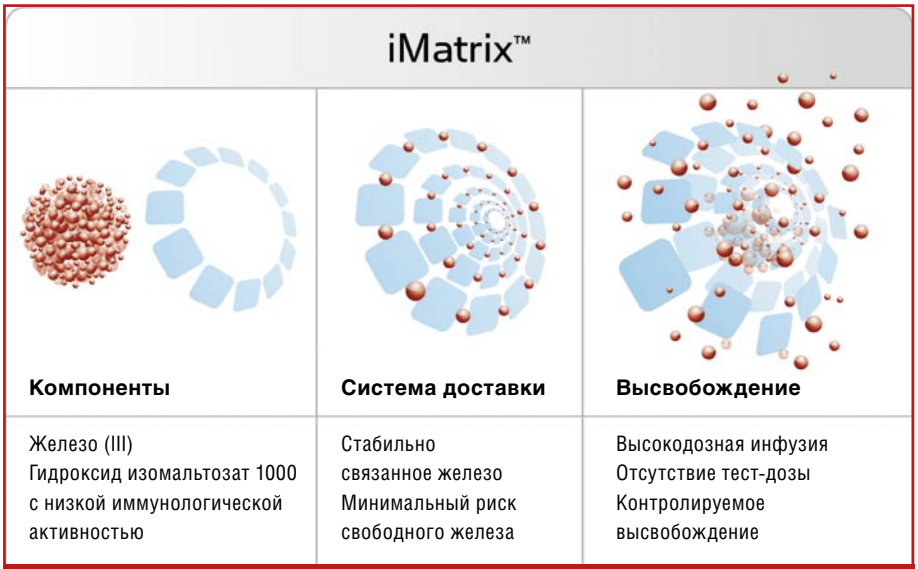


Рис. **Матричная структура Монофера**

с временным интервалом, как минимум, в одну неделю. Инфузии препарата более 1000 мг назначаются исключительно в госпитальных условиях. Препарат должен назначаться больным с диагнозом ЖДА, подтвержденным соответствующими лабораторными данными (результаты определения концентрации гематокрита и гемоглобина, ферритина сыворотки, количества эритроцитов и их параметров — среднего содержания в эритроците гемоглобина, среднего объема эритроцита или средней концентрации в эритроците гемоглобина).

Следует отметить, что в одном шприце Монофер можно смешивать исключительно со стерильным физиологическим раствором. Другие терапевтические препараты и растворы для введения добавлять запрещено, так как существует риск не только преципитации, но и другого фармацевтического взаимодействия.

Важно избегать проникновения препарата в околовенозное пространство, поскольку его попадание за границы сосуда приводит к коричневому окрашиванию кожи и некрозу тканей. В случае развития подобных осложнений для ускорения вывода железа и предотвращения его более глубокого проникновения в близлежащие ткани рекомендуется нанести гепаринсодержащий препарат на место инъекции (мазь или гель наносят не втирая, легкими движениями) [16].

Противопоказания к применению препарата:

- не связанная с дефицитом железа анемия (например, гемолитическая анемия);
- высокая чувствительность к активному веществу и входящим в состав препарата вспомогательным веществам;
- наличие различных признаков перегрузки железом (гемосидероз, гемохроматоз) или нарушение процессов утилизации железа;
- ревматоидный артрит в сочетании с симптомами активности воспалительных процессов;
- цирроз и гепатит печени (стадия декомпенсации);
- бактериемия;
- детский возраст менее 18 лет (по причине недостаточности доказанных данных о безопасности и эффективности) [3].

Препараты железа, вводимые парентерально, могут вызвать реакции повышенной чувствительности, в частности анафилактический шок, в связи с риском развития аллергических реакций у больных экземой, поливалентной аллергией, бронхиальной астмой, аллергическими реакциями на другие парентеральные препараты железа, с системной красной волчанкой, острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, ревматоидным артритом и др. применение препарата ограничено. Также возможны эпизоды внезапного значительного снижения артериального давления при высокой скорости введения Монофера.

Таким образом, применение препарата рекомендовано в клинически оправданных случаях. Важно тщательно оценить отношение польза/риск для решения вопроса о использовании Монофера при беременности. Если для матери предполагаемая польза превышает риск для плода, то лечение можно проводить во II и III триместрах беременности. Не рекомендуется применение препарата в I триместре беременности [3, 17].

Выделение Монофера с грудным молоком на сегодняшний день не установлено. Следовательно, препарат в период лактации можно применять.

Монофер не должен одновременно назначаться с различными лекарственными формами железа для приема внутрь, так как их совместное употребление способствует сокращению всасывания железа из ЖКТ. Лечение пероральными препаратами железа начинают не ранее чем спустя 5 дней после последней инъекции. Препарат отличается хорошей переносимостью и обладает низкой токсичностью. В связи с этим риск передозировки минимален. Однако передозировка может развиваться из-за острой перегрузки железом или кумуляции железа и выражается симптоматикой гемосидероза. Контроль содержания в организме железа проводят, определяя степень концентрации ферритина.

Полученные результаты исследований показали, что профилактика анемии у женщин препаратом Монофер способствует сокращению частоты развития различных заболеваний, ассоциированных с дефицитом железа [18]. Кроме того, на фоне отсутствия ЖДА исчезает циркуляторная и гемическая гипоксия, что, в свою очередь, предупреждает развитие метаболических расстройств и приводит к уменьшению частоты осложнений, таких как фетоплацентарная недостаточность, гестоз, преждевременные роды и аномалии родовой деятельности. Отсутствие у препарата тяжелых побочных эффектов и удобный режим дозирования указывают на хорошую переносимость Монофера.

Таким образом, среди основных преимуществ Монофера в гинекологии можно выделить следующие: широкий спектр показаний для назначения, удобное дозирование и высокий профиль безопасности. Применение Монофера обеспечивает высокую эффективность как профилактики, так и лечения ЖДА.

На сегодняшний день существует большая доказательная база различных клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность внутривенного введения железа при разнообразии клинических ситуаций, связанных с различными ЖДС. Анализ исследований, позволяющих сравнить результаты пероральной и внутри-

венной форм приема железа, свидетельствует о равной или более высокой эффективности последней формы. Также в современных исследованиях подчеркиваются такие недостатки пероральной формы введения железосодержащих препаратов, как побочные эффекты, несоблюдение предписаний врача, низкий уровень всасывания, а также и невозможность оперативного возмещения потери железа и поддержания его адекватной концентрации, характерных для пациенток с продолжающейся кровопотерей.

Внедрение в клиническую практику гидроксида изомальтозата 1000, не требующего тестовой дозы, с возможностью парентерального введения за короткое время высоких доз, несет в себе дополнительные преимущества в терапии препаратами, вводимыми внутривенно железа. Также, в отличие от пероральной формы, именно внутривенный путь введения препаратов железа позволяет преодолеть анемию, развивающуюся на фоне хронических заболеваний. ■

Литература

1. *Куликов А. Ю., Скрипник А. Р.* Фармакоэкономический анализ лекарственного препарата «Монофер» в лечении железодефицитной анемии // Фармакоэкономика: теория и практика. 2016, 4: 183–186.
2. *Лебедев В. А., Пашков В. М.* Принципы терапии железодефицитной анемии у гинекологических больных // Трудный пациент. 2013, 11: 3–7.
3. *Nordffjeld K., Andreasen H.* Pharmacokinetics of iron isomaltoside 1000 in patients with inflammatory bowel disease // Drug. Des. Devel. Therapy. 2012, 6: 43–51.
4. *Малкоч А. В., Анастасевич Л. А., Филатова Н. Н.* Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста // Лечащий Врач. 2013; 4: 37–41.
5. *Мубаракшина О. А., Сомова М. Н., Любавская С. С.* Фармакологическая коррекция дефицита железа и магния в период беременности. Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко. 2014; 4: 52–60.
6. *Подзолкова Н. М., Нестерова А. А.* Железодефицитная анемия беременных // Русский медицинский журнал. 2003, 5: 326–331.
7. *Morrison J., Patel S. T., Watson W.* Assessment of the prevalence and impact of anemia on women hospitalized for gynecologic conditions associated with heavy uterine bleeding // J. Reprod. Med. 2008, 5: 323–330.
8. *Протопопова Т. А.* Железодефицитная анемия и беременность // Русский медицинский журнал. 2012; 17: 862–867.
9. *Чушков Ю. В.* Современные возможности коррекции дефицита железа в акушерстве и гинекологии // Гинекология. 2011; 6: 44–47.
10. *Bhandari S.* A hospital-based cost minimization study of the potential financial impact on the UK health care system of introduction of iron isomaltoside 1000 // Clin Risk Manag. 2011, 7: 103–113.
11. *Дворецкий Л. И.* Алгоритмы диагностики и лечения анемий // Русский медицинский журнал. 2003, 8: 427–433.
12. *Coyne D.* From anemia trials to clinical practice: understanding the risks and benefits when setting goals for therapy // Semin Dial. 2008, 21: 212–216.
13. *Лебедев В. А., Пашков В. М.* Принципы терапии железодефицитной анемии у гинекологических больных // Трудный пациент. 2013, 11: 3–7.
14. *Gupta D. R., Larson D. S., Thomsen L. L.* Pharmacokinetics of Iron Isomaltoside1000 in Patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease on Dialysis Therapy. 2013, 03: 4172/2157–7609.
15. *Hildebrant P., Brunn N.* et al. Effects of administration of iron isomaltoside 1000 in patients with chronic heart failure. A pilot study. Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine // 2010, 11: 131–137.
16. *Locatelli F.* Iron treatment and the TREAT trial // NDT +. 2011, 4: 13–15.
17. *Pasricha S. R., Flecknoe-Brown S. C.* Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. 2010, 9: 50–62.
18. *Philip A. Kalra, Sunil Bhandari, Sanjiv Saxena.* A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia // Nephrol Dial Transplant. 2015, 3: 1–10.

Таблица

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

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

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

Таблица

Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза: Европейские рекомендации*

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

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

Таблица

Критерии госпитализации при воспалительных заболеваниях органов малого таза*

Рекомендации США (2010 г.)	Европейские рекомендации (2007 г.)
• невозможность исключения острой хирургической патологии • беременность • отсутствие эффекта от амбулаторного лечения • неспособность или невозможность пациенток соблюдать амбулаторный режим терапии • тяжелое состояние пациентки • тубоовариальный абсцес	• диагностическая неопределенность • отсутствие эффекта от амбулаторного лечения • тяжелые симптомы • беременность • непереносимость перорального лечения

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

Не забудьте выписать любимый журнал

Medical Journal
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 01
(наименование платежа)

Кассир

_____
_____
_____
(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.
Итого _____руб._____коп. «_____»_____ 2018 г.

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

Форма № ПД-4

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 01
(наименование платежа)

Квитанция
Кассир

_____
_____
_____
(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.
Итого _____руб._____коп. «_____»_____ 2018 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 2018 г.

16+

Реклама

Роль органопротекции в фармакотерапии СД 2 типа и профилактике его осложнений

А. С. Скотников*, [1], *кандидат медицинских наук*
Е. Ю. Стахнёв,** *кандидат медицинских наук*

**** ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ,** Москва*
***** КГБУЗ ККБ № 1 им. проф. С. И. Сергеева МЗ ХК,** Хабаровск*

Резюме. Рассмотрены возможности применения миметиков инкретина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с целью профилактики осложнений. Показано, что терапия миметиками инкретина приводит к нормализации углеводного обмена и уровня гликемии в сочетании с уменьшением массы тела и низким риском гипогликемии.
Ключевые слова: сахарный диабет, масса тела, осложнения, профилактика.

Abstract. The possibilities of application of incretine mimetics in patients with type 2 diabetes mellitus, in order to prevent the complications, were considered. It was shown that the therapy with incretine mimetics leads to normalization of carbohydrate metabolism and glycemic level, along with body mass reduction and low risk of hypoglycemia.
Keywords: diabetes mellitus, body mass, complications, prevention.

Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, более 154 млн людей во всем мире страдают сахарным диабетом (СД), а к 2025 г. их количество возрастет до 380 млн, что составит 7,1% от всего взрослого населения планеты [1].

Желая подтвердить или опровергнуть данные прогнозы, канадские ученые предприняли попытку оценить распространенность и заболеваемость СД в самой большой провинции Канады Онтарио и сравнить полученные данные с прогнозами ВОЗ. Используя популяционные данные, в том числе базу данных СД, куда заносятся все живущие в провинции больные, исследователи определили, что в 1995 г. распространенность СД в регионе составляла 5,2%, а к 2005 г. повысилась до 8,8%.

Это уже превышает прогнозы ВОЗ относительно роста распространенности диабета в первые 30 лет XXI века. Таким образом, в то время как эксперты ВОЗ предсказывают, что с 2000 по 2030 гг. распространенность СД в мире возрастет на 39%, в Онтарио зафиксирован 27% рост распространенности заболевания только за 5 лет. При этом особенно резко распространенность диабета выросла среди женщин в возрасте 20–49 лет. Исследователи отмечают, что распространенность диабета выросла как за счет того, что больше людей заболевают, так и за счет того, что растет выживаемость больных диабетом. Исследователи отмечают, что полученные ими данные позволяют лучше приготовится к тому, каким бременем станет СД для здравоохранения стран мира в ближайшем будущем. Они полагают, что необходимы новые исследования, направленные на определение групп риска СД и разработку возможных вмешательств, направленных на профилактику новых случаев заболеваний и эффективное лечение уже заболевших [2].

Однако, в связи с тем, что СД 2 типа часто не диагностируется в течение длительного времени, предполагается, что его фактическая распространенность в 2–3 раза превышает регистрируемую [3].

Так, например, в исследовании Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab) показано, что частота диагностированных случаев СД 2 типа равна частоте недиагностированных случаев [4].

Между тем СД 2 типа характеризуется развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений, приводящих к полной потере трудоспособности и преждевременной смертности.

По данным исследования Cost of Diabetes in Europe — Type 2 (CODE-2), изучавшего распространенность различных диабетических осложнений у больных СД, различные осложнения имели 59% больных, причем у 23% обследованных было два, а у 3% — три осложнения и более. Сердечно-сосудистая патология была обнаружена у 43%, а цереброваскулярная — у 12% больных [5]. С целью определения частоты встречаемости СД и его роли в прогнозе пациентов с соматической патологией, в одном из крупных стационаров г. Москвы было выявлено, что из 3239 умерших дестабилизация кардио- и цереброваскулярной патологии стала причиной смерти 1510 больных. Таким образом, удельный вес кардиоваскулярной патологии в структуре общей смертности составил 46,6% (рис. 1).

У 287 этих же пациентов, что составило 19%, при жизни был выявлен СД, причем у основной массы (97,1%) — СД 2 типа и лишь у 2,9% больных — СД 1 типа (рис. 2).

В течение нескольких последних лет у пациентов довольно часто встречается комбинация двух сосудистых катастроф: инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга. При этом установить главенствующую роль того или иного заболевания подчас не представляется возможным.

Так, при проведении анализа 78 протоколов патологоанатомических заключений пациентов с инфарктом миокарда и инфарктом головного мозга было выявлено, что СД их них имели 17% мужчин и 32% женщин (рис. 3).

[1] Контактная информация: skotnikov.as@mail.ru

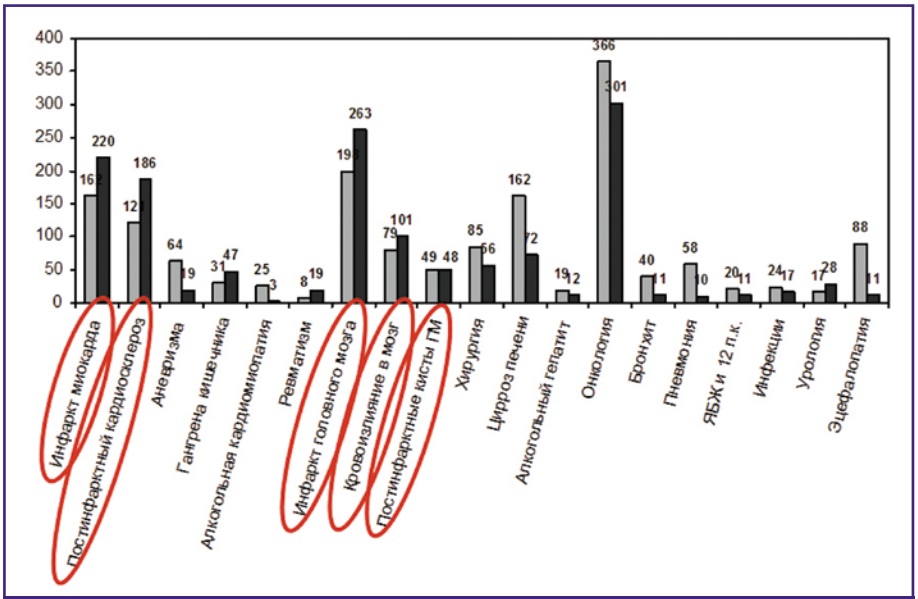


Рис. 1. **Структура смертности по основному заболеванию**

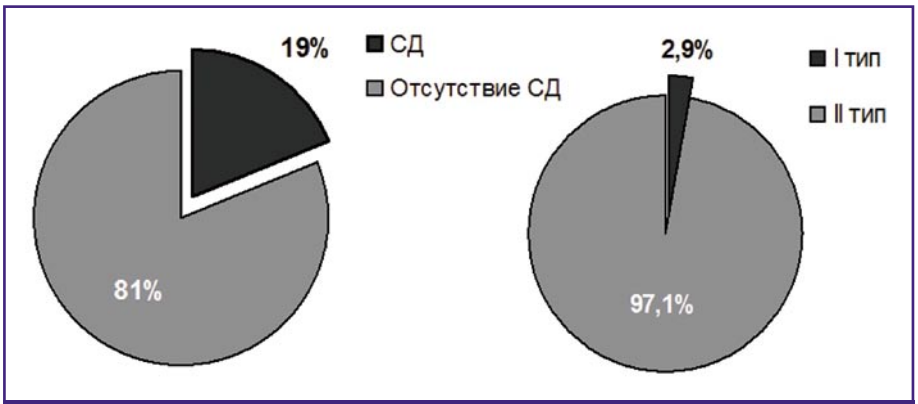


Рис. 2. **Сахарный диабет у пациентов с кардиоваскулярной патологией**

Установлено, что при имеющемся СД 2 типа риск развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше, чем при его отсутствии. Больные с СД 2 типа имеют такую же степень риска преждевременной смерти, как и больные, перенесшие инфаркт миокарда без СД. Диабетическая нефропатия, которая в том же проценте, что и гипертоническая болезнь, осложняет течение СД, а через 15–20 лет после дебюта заболевания в 30–40% вызывает терминальную стадию ХБП [6].

При этом в структуре расходов на лечение пациентов с данной патологией более 90% приходится на профилактику и терапию его осложнений и только около 10% — собственно на сахароснижающие препараты.

Какие же осложнения СД встречаются наиболее часто? Безусловно, это диабетическая микро- и макроангиопатия, диабетическая полинейропатия, диабетическая артропатия, диабетическая офтальмопатия и ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая энцефалопатия.

Основной причиной летальности пациентов с СД 2 типа является прежде всего развитие макрососудистых осложнений (поражение коронарных, церебральных и периферических артерий [7].

Более того, у 84% умерших больных с СД имеется его осложненное течение, и лишь у 16% пациентов на секции не было обнаружено проявлений осложненного течения данного заболевания. Структура же осложнений СД представлена на рис. 4.

Наиболее раннее и частое осложнение СД — диабетическая нейропатия [8].

По данным разных авторов, она встречается у 90–100% больных СД. Частота поражения нервной системы при СД прямо пропорционально зависит от длительности заболевания, причем в некоторых случаях она предшествует появлению основных клинических признаков диабета.

Так, у 5% пациентов с манифестацией СД уже имеются симптомы поражения нервной системы, которые с увеличением длительности заболевания возрастают, составляя 60% при сроке диабета более 25 лет (рис. 5).

Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью заболевания, степенью тяжести и возрастом больных, хотя у 20% детей и 70% подростков также определяются проявления диабетической нейропатии [9].

При СД поражаются все отделы нервной системы: центральная нервная система (энцефалопатия, миелопатия), периферическая нервная система (поли- и мононейропатии) и периферическая вегетативная нервная система (автономная нейропатия).

Наиболее часто встречаемые формы диабетической автономной нейропатии (ДАН) представлены в табл.

Кроме того, диабетическая нейропатия значительно снижает качество жизни боль-

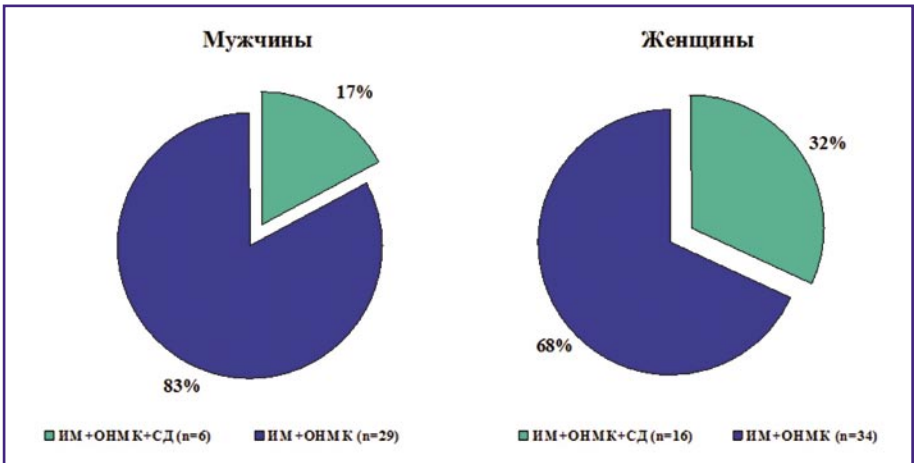


Рис. 3. **Сахарный диабет у пациентов с комбинацией инфаркта миокарда и инфаркта головного мозга**

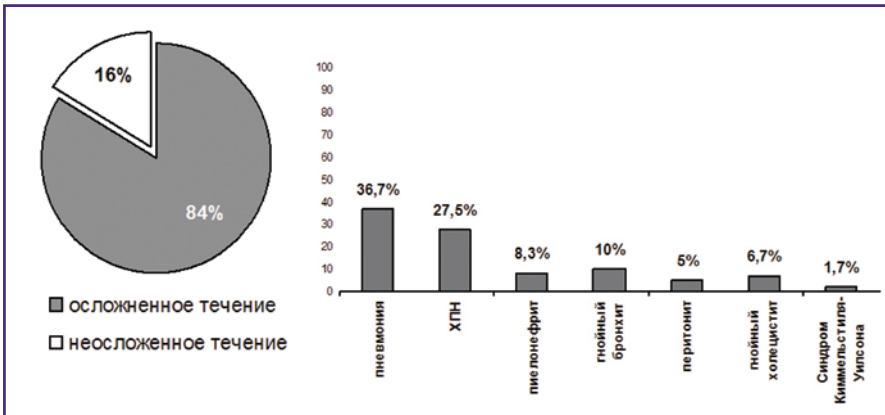


Рис. 4. **Структура осложнений сахарного диабета**

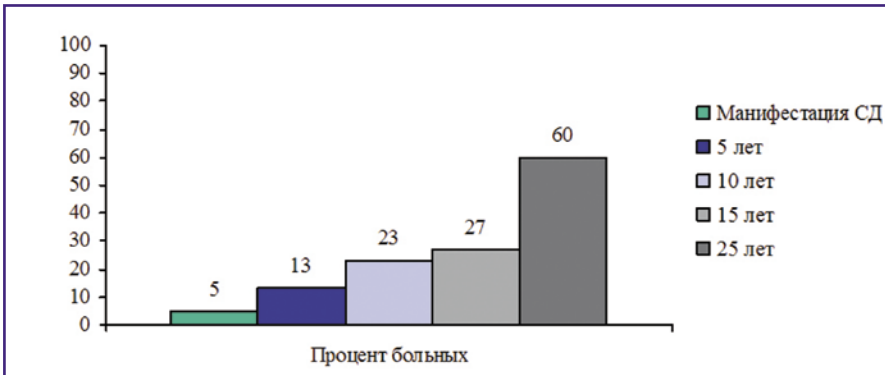


Рис. 5. **Поражение нервной системы у пациентов с сахарным диабетом**

ных и является одним из основных факторов риска развития язвенных дефектов стоп, ожогов, обморожений и гангрены [10].

Терапия осложнений СД представляет собой большую медико-социальную проблему как из-за высокой степени инвалидизации больных, так и высоких показателей смертности. В настоящее время клиническая медицина располагает целым арсеналом лекарственных средств как для коррекции гипергликемии — главного виновника сосудистых осложнений, так и для лечения этих и других осложнений СД. Однако долгосрочный прогноз при СД и его осложнениях до сегодняшнего дня остается неутешительным. Связано это с развитием хронических осложнений (микро-, макроангиопатии и нейропатии), влиять на развитие которых крайне сложно [11].

Одним из самых сильных антиоксидантов, используемых в лечении нейропатии, является α-липоевая (тиоктовая) кислота [12].

Ее высокая эффективность и патогенетическое действие доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями (ALADIN, DECAN, ORPIL, SYDNEY, NATHAN).

В исследовании ALADIN-I было показано, что внутривенное введение 600 мг тиоктовой кислоты в течение 3 недель привело к уменьшению клинических проявлений полинейропатии на 65% по сравнению с плацебо.

В исследовании ALADIN-II, продолжающемся в течение 2 лет, при применении тиоктовой кислоты в дозе 600 или 1200 мг выявлено существенное улучшение проведения возбуждения по двигательным и чувствительным нервам по сравнению с плацебо, а также отмечена хорошая переносимость препарата при долговременной пероральной терапии.

В исследовании ALADIN-III после 3 недель внутривенного лечения тиоктовой кислотой наблюдалось значительное уменьшение неврологического дефицита, улучшение чувствительности

Таблица

Клиническая классификация ДАН (Kempler P., 2002 г.)

Форма	Симптомы
Кардиоваскулярная	Тахикардия покоя, фиксированный ригидный сердечный ритм (синдром денервации сердца), аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сосудистая гиперчувствительность к катехоламинам, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца Т, псевдокоронарный подъем сегмента ST), кардиореспираторная остановка, отечный синдром, внезапная смерть
Гастроинтестинальная	Вкусовая гиперсаливация, гипо- и атония желудка (гастропарез), атония пищевода, гипомоторика кишечника, функциональный гипоацидоз, рефлюкс-эзофагит, дисфагия, присоединение дисбактериоза («диабетическая энтеропатия»), диарея, атония желчного пузыря и дискинезия желчных путей со склонностью к холелитиазу, реактивный панкреатит, абдоминальный болевой синдром
Урогенитальная	Атония мочеточников и мочевого пузыря, рефлюкс и стаз мочи, склонность к развитию мочевой инфекции, эректильная дисфункция (около 50% больных СД), ретроградная эякуляция и нарушение болевой иннервации яичек, нарушение увлажнения влагалища
Нарушения системы дыхания	Апноэ, гипервентиляционный синдром, нарушение контроля ЦНС за дыханием, снижение выработки сурфактанта
Нарушение функции зрачка	Уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушение сумеречного зрения
Нарушение функции потовых желез	Дистальный гипо- и ангидроз, гипергидроз при приеме пищи
Нарушения эндокринной системы	Снижение скорости секреции и повышение порога для секреции контринсулярных гормонов, бессимптомная гипогликемия, нарушение секреции гастроинтестинальных гормонов, снижение реакции эндотелина, системы ренин-ангиотензин-альдостерон на ортопробу и изменения АД, нарушение адекватной секреции предсердного натрийуретического пептида

и рефлексов. После последующего перорального лечения тиоктовой кислотой в дозе 600 мг 3 раза в сутки отмечалась тенденция к такому же улучшению по сравнению с плацебо [13].

Результаты исследования ORPIL показали, что у 24 пациентов, участвующих в исследовании, при использовании тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг в сутки в течение 3 недель уменьшались нейропатические симптомы и неврологический дефицит, в то время как частота развития побочных эффектов была сопоставима с плацебо.

В исследовании DECAN лечение в течение 4 месяцев пациентов с СД, страдающих кардиоваскулярной формой автономной нейропатии, хорошо переносимой дозой α-липоевой кислоты 800 мг в сутки привело к значительному улучшению функции нервных волокон вегетативной нервной системы, что проявилось увеличением вариабельности сердечного ритма [14].

Исследование SYDNEY-I показало, что внутривенное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 3 недель приводит к клинически значимому снижению нейропатической симптоматики [15].

При проведении метаанализа исследований ALADIN, ALADIN-III, SYDNEY-I, NATHAN-II (неопубликованное), включающего 1258 пациентов, показано, что внутривенное введение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в течение 3 недель значительно уменьшает позитивную нейропатическую симптоматику [16].

Принимая во внимание сложные патофизиологические связи между инсулинорезистентностью, нарушениями гликемического контроля, ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и атеросклерозом, особое значение для всех имеющихся в практике и появляющихся на рынке новых сахароснижающих препаратов приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на прогрессирование макрососудистых осложнений и частоту возникновения инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД 2 типа [17].

Главной задачей врача является правильный выбор сахароснижающего препарата и подбор адекватной его дозировки, с учетом индивидуальных особенностей пациента и его сопутствующей патологии. Таким образом, перечисленные особенности этих препаратов позволяют широко использовать их в фармакотерапии осложнений СД 2 типа, а именно периферической и автономной диабетической полинейропатии.

Принимая во внимание сложные патофизиологические связи между инсулинорезистентностью, нарушениями гликемического контроля, ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и атеросклерозом, особое значение для всех имеющихся в практике и появляющихся на рынке новых сахароснижающих препаратов приобретает не только их способность обеспечивать контроль гликемии, но и их влияние на прогрессирование макрососудистых осложнений и частоту возникновения инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с СД 2 типа [18].

Широко известно, что современные лекарственные средства, применяемые для лечения СД 2 типа, несмотря на свою высокую сахароснижающую активность, достаточно часто вызывают увеличение массы тела пациентов, что является нежелательным побочным эффектом при использовании данных лекарственных средств у больных с ожирением.

В ряде исследований показано, что прогрессирование ожирения характерно для лечения многими препаратами сульфонилмочевины, тиазолидиндионами, инсулином. Из антидиабетических средств только бигуаниды (метформин) и в меньшей степени акарбоза обладают анорексигенным и антиадипогенным эффектами. Таким образом, возникла необходимость в создании новых сахароснижающих препаратов, не только обладающих выраженным гипогликемическим действием, но и способствующих снижению массы тела больных.

Миметики инкретина — это принципиально новый класс препаратов для лечения СД 2 типа. Их действие основано на замещении нарушенных при данном заболевании эффектов гормона инкретина ГПП-1 (глюкагоноподобного пептида-1).

У здоровых людей ГПП-1 вырабатывается в стенке кишечника, стимулирует первую фазу секреции инсулина и увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина. Клинически важным следствием зависимости эффектов ГПП-1 от уровня глюкозы крови является то, что ГПП-1 не может вызывать развития выраженной гипогликемии. ГПП-1 регулирует концентрацию глюкозы плазмы, модулируя секрецию как инсулина, так и глюкагона. Он является необходимым компонентом для обеспечения нормальной толерантности к глюкозе и адекватной постпрандиальной секреции инсулина.

ГПП-1 замедляет опорожнение желудка, снижает желудочную и панкреатическую секрецию. Действие ГПП-1 на замедление опорожнения желудка представляет интерес в плане влияния на снижение прандиальной гипергликемии [20]. Постпрандиальный рост гликемии четко зависит от скорости опорожнения желудка. Таким образом, ГПП-1, замедляя скорость опорожнения желудка, тормозит поступление компонентов пищи из желудка в тонкую кишку, что оказывает влияние на прандиальный подъем глюкозы.

Кроме того, ГПП-1 участвует в процессах регуляции пищевого поведения, действуя через центральные механизмы, и способствует развитию чувства насыщения, а также способствует трансформации неинсулинпродуцирующих клеток в инсулинсекреторные [19]. ГПП-1 обладает рядом важных метаболических эффектов. Он улучшает периферическую чувствительность к инсулину, способствует активному поглощению глюкозы печенью, мышечной и жировой тканями, влияет на различные системы организма: сердечно-сосудистую, дыхательную и центральную нервную систему. В результате ГПП-1 оказывает кардио- и нейропротективное действие, что приводит к улучшению памяти, стимуляции диуреза [20].

Аминокислотная последовательность инкретинов на 50% совпадает с ГПП-1 человека. Исследования *in vitro* показали, что препарат связывается с рецепторами к ГПП-1 и устойчив к инактивации. Кроме того, при его подкожном введении пациентам с СД 2 типа пик концентрации в плазме отмечался через два-три часа, а период полужизни составлял два-шесть часов. Эти фармакологические свойства инкретинов позволяют использовать их для лечения в виде двух подкожных инъекций в сутки (перед завтраком и ужином), что достаточно эффективно снижает уровень гликемии на протяжении всех суток.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что терапия инкретинами обеспечивает достоверное улучшение контроля гликемии у этой категории больных. Нужно знать, что миметики инкретина разрешены к применению в качестве дополнительной терапии у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне лечения метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионами, комбинацией

метформина и производных сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиндиона [21].

Избыточная масса тела или ожирение отмечается у 85–90% пациентов с СД. Поэтому одним из безусловных мероприятий при лечении этих пациентов является снижение веса за счет изменения образа жизни и характера питания, что приводит к повышению чувствительности к инсулину. К сожалению, применение данного подхода позволяет добиться нормализации показателей гликемии менее чем у 30% пациентов с впервые выявленным заболеванием [22].

С другой стороны, назначение большинства пероральных сахароснижающих препаратов (за исключением метформина) и инсулинотерапии больным СД 2 типа обеспечивает улучшение контроля гликемии, однако во многих случаях приводит к дальнейшему увеличению массы тела пациентов.

Снижение массы тела было отмечено у 81% больных СД 2 типа, получавших инкретины в течение 2 лет, несмотря на то, что в протоколе исследования отсутствовали особые требования по соблюдению диеты и программы физических упражнений [23].

Преимущества инкретинов в отношении снижения массы тела особенно очевидны при анализе результатов сравнительных исследований с препаратами инсулина. В то время как терапия инкретинами в дозе 10 мкг 2 раза в сутки приводила к прогрессирующему снижению массы тела, инсулинотерапия (Инсулином гларгином или двухфазным Инсулином аспарт) вызывала увеличение массы тела пациентов [24].

При анализе результатов длительного лечения инкретинами было отмечено статистически достоверное улучшение показателей липидного спектра крови, заключающееся в снижении уровней триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Так, по завершении 82 недель терапии инкретинами изменения перечисленных показателей составили –38,6 мг/дл; –2,4 мг/дл; –1,6 мг/дл и +4,6 мг/дл (от исходных 243,1 мг/дл; 188,2 мг/дл; 116,7 мг/дл и 38,6 мг/дл) соответственно, причем изменения ЛПВП и триглицеридов были статистически значимыми [25].

В длительных исследованиях применения миметиков инкретина у пациентов с СД 2 типа было отмечено благоприятное влияние препарата на показатели систолического и диастолического артериального давления. Так, в сравнительном исследовании применения инкретинов и двухфазного инсулина в течение 52 недель было отмечено статистически достоверное снижение показателей систолического (в среднем на -5 ± 15 мм рт. ст., $p < 0{,}001$) и диастолического (в среднем на -2 ± 10 мм рт. ст., $p = 0{,}03$) артериального давления у больных, получавших терапию инкретинами [26].

Таким образом, терапия миметиками инкретина (ситаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, вилдаглиптин), приводящая к нормализации углеводного обмена и уровня гликемии в сочетании с уменьшением массы тела и низким риском гипогликемии, является патогенетической и направлена на восстановление естественных физиологических механизмов регуляции уровня глюкозы. Перечисленные особенности данных лекарственных средств позволяют использовать их в качестве препаратов первой линии для лечения больных СД 2 типа с целью профилактики развития его осложнений на этапе, предшествующем назначению инсулина. ■

Литература

1. *Tierney E. F., Cadwell B. L., Thompson T. J., Boyle J. P., Paxon S. L., Moum K., Engelgau M. M.* Reductions in excess mortality rates among people with diabetes by selected cause of death // J Diabetes Complications. 2008, Jan 29.
2. *Lipscombe L. L., Hux J. E.* Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population-based study // Lancet. 2007; 369: 750–756.
3. *Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В.* Эпидемиология сахарного диабета. Сахарный диабет. Руководство для врачей. Авт. Дедов И. И., Шестакова М. В. М.: Универсум Паблишинг, 2003. С. 75–93.
4. *Dunstan D., Zimmet P., Welborn T.* et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian diabetes, obesity and lifestyle study // Diabetes Care. 2002; 25: 829–834.
5. *Liebl A., Neiss A., Spannheimer A.* et al. Complications, co–morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany — results from the CODE2 study // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002; 110: 10–16.
6. *Haffner S., Lehto S., Ronemma T., Pyorala K., Laakso M.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // N Engl J Med. 1998; 339: 229–234.
7. *Hsueh W. A., Low R. E.* Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes // Am. J. Med. 1998; 105: 4 S–14 S.
8. *Балаболкин М. И., Чернышова Т. Е., Трусов В. В., Гурьева И. В.* Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение (учебно-методическое пособие). М.: Экспертиза, 2003. С. 3–105.
9. *Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В.* Эндокринология. Учебник. М.: Медицина, 2000. С. 494–500.
10. Диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия. Патогенез, клиника, диагностика. Методические рекомендации. М., 2000.
11. *Мкртумян А. М., Подачина С. В.* // РМЖ. 2008, 28.
12. *Аметов А. С., Строков И. А., Самигуллин Р.* Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии // РМЖ. 2005. Т. 13. № 6. С. 339–343.
13. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J.* et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. 1995; 38: 1425–1433.
14. *Ziegler D., Schatz H., Conrad F.* et al. Effect of treatment with the antioxidant α-lipoid acid in cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patiemts (DECAN Study) // Diab Care. 1997; 20: 369–373.
15. *Аметов А. С., Строков И. А., Баринов А. Н.* и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. 2004. № 11 (88). С. 69–73.
16. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P.* et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diaberic Medicine. 2004; 21: 114–121.
17. *Aronoff S. L., Berkowitz K., Shreiner B.* et al. Glucose metabolism and regulation beyond insulin and glucagon // Diabetes Spectrum. 2004; 17: 183–190.
18. *Kreymann B., Williams G., Ghatei M. A.* Glucagon — like peptide 1 (7–36): a physiological incretin in man // Lancet. 1987; 2: 1300–1304.
19. *Takei I., Kasatani T.* Future therapy of diabetes mellitus // Biomed Pharmacother. 2004; 58: 578–581.
20. *Ahren B.* GLP-1 and extro-islet effect // Horm Metab Res. 2004; 36 (11–12): 842–845.
21. *Анциферов М. Б., Дорофеева Л. Г.* Новые подходы к лечению сахарного диабета 2-го типа // Фарматека. № 11, с. 145.
22. *Taylor S. I., Accili D.* Mutations in the genes encoding the insulin receptor and insulin receptor substrate-1. In: LeRoith D., Taylor S. I., Olefsky J. M., eds. Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000: 681–691.
23. *Buse J. B., Klonoff D. C., Nielsen L. L.* et al. Metabolic effects of two years of exenatide treatment on diabetes, obesity, and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes: An interim analysis of data from the open-label, uncontrolled extension of three double-blind, placebo-controlled trials // Clin. Ther. 2007; 29 (1): 139–153.
24. *Heine R. J., Van Gaal L. F., Johns D.* et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2005; 143 (8): 559–569.
25. *Blonde L., Klein E. J., Han J.* et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1 C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2006; 8 (4): 436–447.
26. *Nauck M. A., Duran S., Kim D.* et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study // Diabetologia. 2007; 50 (2): 259–267.

Новые возможности и перспективы пероральной терапии остеопороза

Л. А. Марченкова[1], *кандидат медицинских наук*
Е. В. Макарова

ФГБУ НМИЦ реабилитации и курортологии МЗ РФ, *Москва*

Резюме. Многие годы самым используемым лекарственным средством для профилактики переломов у больных с остеопорозом остается алендронат. Новая лекарственная форма алендроната в виде шипучих таблеток приводит к значимому уменьшению числа нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, способствует улучшению соблюдения предписанного режима лечения и позволяет расширить спектр применения алендроната.
Ключевые слова: остеопороз, алендронат, риск переломов, персонализованная медицина, комплайнс, нежелательные лекарственные явления.

Abstract. For many years and today, alendronate remains the most widely used medication for fracture prevention in osteoporosis patients. New soluble form of alendronate in the form of effervescent soluble tablets leads to significant reduction in the number of adverse events in the gastrointestinal tract, improves adherence to prescribed treatment routine and allows to expand the range of application of alendronate.
Keywords: osteoporosis, alendronate, fracture risk, personalized medicine, compliance, adverse drug effects.

Медико-социальная значимость остеопороза обусловлена высоким риском развития тяжелых переломов, возникающих на фоне патологической хрупкости костной ткани. По мнению ВОЗ, остеопороз является критической проблемой здравоохранения как причина смерти пожилых людей наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, онкопаталогией и сахарным диабетом [1]. Медико-экономические исследования подтверждают, что стоимость лечения остеопороза крайне высока и продолжает неуклонно увеличиваться, параллельно с ростом заболеваемости остеопорозом и частоты его осложнений [2]. Однако, согласно статистическим выкладкам Всемирного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF), который суммировал данные Франции, Германии, Италии, Испании, Великобритании и Швеции, большая часть финансовых средств системы здравоохранения тратится на лечение осложнений остеопороза — переломов, в то время как расходы на лекарственную профилактику и терапию составляют только 4,7% общих затрат [3]. По прогнозам эпидемиологов к 2025 г. число переломов на фоне остеопороза у пожилых людей увеличится еще на 29% и составит 3,2 млн случаев. Это повлечет увеличение расходов системы здравоохранения до 38,5 млрд евро ежегодно [4, 5].

В настоящее время для лечения остеопороза врачу доступен значительный арсенал современных препаратов, снижающих риск развития переломов у пациентов с остеопорозом: бисфосфонаты (алендронат, золедронат, ибандронат и ризедронат), деносумаб, терипаратид, стронция ранелат. Благодаря многочисленным клиническим испытаниям, проведенным в области лечения остеопороза, врачи обладают полноценной доказательной базой о преимуществах того или иного препарата у разных категорий больных, а расширение фармацевтического рынка приводит к тому, что новые лекарства имеют все более фокусную область применения [2].

Таким образом, среди современных врачей в последнее время довольно четко обрисовались две яркие тенденции при выборе тактики лечения остеопороза: одна из них — это приверженность позиции доказательной медицины на основе результатов масштабных исследований, проводимых на большой статистической выборке пациентов, другая — персонализованный подход к каждому пациенту с учетом его индивидуальных особенностей. Данные тенденции не противоречат, а, наоборот, дополняют друг друга. Руководствуясь научными данными, с одной стороны, клинико-лабораторной картиной заболевания, наличием сопутствующей патологии и факторов риска осложнений у конкретного пациента, с другой, специалист может подобрать наиболее подходящую схему лечения системного остеопороза.

Алендронат — классический «эталонный» препарат для лечения остеопороза

Уже многие годы самым используемым лекарственным средством для профилактики переломов у пациентов с остеопорозом, в первую очередь, из-за его благоприятного профиля соотношения клинической эффективности и стоимости, остаются алендроновая кислота и ее соединения, часто объединяемые общим названием «алендронат». Расходы на годовую терапию алендронатом попадают в зону социальной приемлемости для получения адекватного уровня качества жизни в течение года (quality-adjusted life year — QUALY), установленную органами здравоохранения Великобритании [6]. В связи с этим Британский национальный институт качества медицинской помощи (National Institute for Clinical Excellence, NICE) рекомендует алендронат в качестве лекарственного средства первого выбора для лечения постменопаузального остеопороза, а также как «эталонную» терапию для всех других антиостеопоротических препаратов, которые, в свою очередь, могут быть назначены только пациентам с низкой переносимостью алендроната и/или имеющим тяжелый осложненный остеопороз [7].

Эффективность алендроната при остеопорозе продемонстрирована в ряде

[1] Контактная информация: lr-march@rambler.ru

крупных клинических исследований с уровнем доказательности А [8–10]. По результатам многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования FIT (Fracture Intervention Trial) было доказано, что терапия алендронатом в течение трех лет приводит к существенному снижению риска переломов как у пациенток с неосложненным остеопорозом, так и у имеющих переломы в анамнезе. У пациенток с переломами позвонков на фоне остеопении или остеопороза, лечившихся алендронатом, относительный риск переломов проксимального отдела бедренной кости в среднем снижался на 51%, переломов позвонков — на 55%, предплечья — на 48% в сравнении с плацебо, $p < 0,05$ [9]. 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 остеопорозом без предшествующих переломов [10]. По результатам четырехлетней терапии снижение риска клинических переломов позвонков в сравнении с плацебо составило 36%, рентгенологических переломов позвонков — 44% [8]. Алендронат существенно снижал риск развития компрессионного перелома позвонка даже у пациенток с остеопенией [11]. Кроме того, у пациенток с постменопаузальным остеопорозом прием алендроната в течение четырех лет ассоциировался со снижением на 56% риска перелома бедренной кости [10].

Суммируя результаты исследования FIT, можно утверждать, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом алендронат эффективно повышает минеральную плотность кости (МПК) в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, снижает риск переломов позвонков и периферических переломов [11]. Согласно последним рекомендациям, терапию алендронатом следует назначать на срок до пяти лет. Более длительное лечение может быть рекомендовано пациенткам с сохраняющимся высоким риском новых переломов: при значениях Т-критерия в шейке бедренной кости ниже –2,5 или при Т-критерии менее –2,0 и наличии хотя бы одного перелома позвонка в анамнезе [12].

Алендронат доказал свою эффективность и как препарат первой линии для лечения остеопороза у мужчин [13], а также вторичного остеопороза на фоне приема системных глюкокортикоидов, антиандрогенной или антиэстрогенной терапии [14, 15]. По данным E. Orwoll с соавт. (2000), применение терапии алендронатом в течение двух лет у мужчин с остеопорозом способствует значительному повышению МПК во всех отделах скелета: в поясничном отделе позвоночника в среднем на $7,1 \pm 0,3\%$, в шейке бедренной кости — на $2,5 \pm 0,4\%$ [16].

Клиническое значение и причины низкой приверженности терапии пероральными бисфосфонатами

Одним из важнейших факторов, влияющих на эффективность лечения остеопороза, является приверженность больных фармакологической терапии. Низкая приверженность лечению ассоциируется с повышением риска переломов, снижением качества жизни и возрастанием затрат, связанных с лечением переломов [17, 18]. Кроме того, низкая комплаентность при лечении пероральными бисфосфонатами больных с остеопоротическими переломами приводит к недостаточному приросту минеральной плотности кости и увеличению риска повторных переломов [19]. Неудовлетворительная приверженность терапии остеопороза наблюдается практически повсеместно. В Дании только 56,6% пациентов, получающих терапию, упорны и комплаентны, 4,7% — упорны, но не комплаентны, и 38,7% — неупорны. Недостаточное упорство (то есть преждевременное прекращение лечения) при приеме антиостеопоротических препаратов в гораздо большей степени влияет на социально-экономические показатели, чем некомплаентность [20]. В Швеции также основной проблемой является именно низкое упорство в лечении больных остеопорозом: примерно 50% впервые начавших терапию пациентов прекращают ее в течение 1 года. При этом выявлена сильная обратная зависимость между длительностью лечения и частотой переломов [21].

В РФ проводились лишь единичные поперечные исследования, посвященные этому вопросу. В частности, по данным О. М. Лесняк с соавт. (2008), только 14% пациентов с остеопорозом в нашей стране начинают рекомендованное лечение, а 16% прекращают его, преимущественно в первые 3–6 мес от начала приема медикаментов. Среди тех, кто продолжают прием лечения, только 40% делают это регулярно [22].

Проспективное многоцентровое 2-летнее исследование результатов и качества лечения комбинированного таблетированного препарата алендроната у 373 женщин с остеопорозом показало, что, несмотря на удобный режим дозирования — одновременный прием алендроната и витамина D_3 в 1 таблетке 1 раз в неделю, упорство больных при лечении низкое: в первые 6 месяцев лечение прекратили 46% женщин, а в течение двух лет — более 70% [23]. Основными причинами прекращения лечения у 28,6% пациенток стал переход на другой (более удобный или доступный по цене) препарат, у 8,8% — побочные реакции, у 8,0% — сложность и неудобство приема таблеток. Несмотря на то, что среди больных, стабильно лечившихся в течение двух лет, неудовлетворительную комплаентность (< 80%) имели только 22,5% женщин, она негативно влияла на эффективность лечения — прирост минеральной плотности кости в шейке бедра и динамику показателей качества жизни, связанных с влиянием физического и эмоционального состояния на выполнение повседневной работы или другой деятельности, а также на социальную активность [23]. По результатам зарубежных исследований получены аналогичные данные — через 6 месяцев на терапии таблетированным алендронатом натрия в дозировке 70 мг для приема 1 раз в неделю остается не более 40% пациентов [24]. Доказано, что снижение риска переломов на фоне приема алендроната достигается, только если пациент соблюдает режим приема не менее чем на 50%, а максимальный клинический эффект достигается при уровне комплаенса не менее 75% [25].

Побочный эффект пероральных бисфосфонатов как фактор ухудшения приверженности лечению

При оценке причин несистемного приема таблеток и преждевременного прекращения лечения нельзя не учитывать фактор переносимости терапии и частоту развития побочных реакций. Нежелательные эффекты, особенно со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и отсутствие мотивации пациентов были признаны в качестве основных причин низкой приверженности терапии остеопороза.

Осложнения со стороны ЖКТ после приема бисфосфонатов были описаны как в рамках экспериментальных исследований на животных, так и в рамках клинических испытаний [26]. Ранние исследования по бисфосфонатам демонстрируют низкую частоту и степень тяжести нежелательных явлений со стороны ЖКТ [27], однако позже de Groen и соавт. в своей работе сообщили о трех

случаях развития эрозивного эзофагита у пациентов на фоне терапии пероральными бисфосфонатами [28].

Бисфосфонаты представляют собой крупные молекулы с очень низкой липофильностью, в связи с чем их транспорт через слизистую оболочку ЖКТ затруднен [29]. Как следствие, учитывая особенность молекулярной структуры бисфосфонатов, их абсорбция происходит только через межклеточное пространство и крайне медленно, в результате чего возникает отек и воспаление тканей. Имеет значение и то, что бисфосфонаты химически относятся к группе кислот (например, алендроновая кислота) и обладают за счет этого характерными раздражающими свойствами [30].

Peter и соавт. [31] провели систематический обзор данных исследований переносимости терапии алендронатом у животных и человека и выделили три патофизиологические гипотезы возникновения осложнений на уровне пищевода:

1) прямой раздражающий эффект алендроната на слизистую пищевода из-за медленного прохождения препарата по пищеводу и слабого всасывания, что подтверждается выявлением повреждений на слизистой проксимальной или средней трети пищевода у лиц, принимающих алендронат [30];
2) рефлюкс кислотного содержимого желудка после приема таблетки бисфосфоната, усугубляющий вышеописанное раздражение, в лабораторных исследованиях подтверждено, что молекула аледроната при физиологическом значении pH желудка 1–2 превращается в свободную кислоту [29, 30];
3) прием бисфосфоната может вызвать усиление имеющегося у пациента гастроэзофагеального рефлюкса, особенно при нарушении правил приема препарата (пациент лег после приема таблетки).

Среди других частых нежелательных явлений при лечении бисфосфонатами со стороны ЖКТ отмечаются боли в животе, диспепсические расстройства (запор или диарея, метеоризм), дисфагия, изжога. Также требуют внимания другие, крайне редкие, но серьезные осложнения: развитие стриктур и рак пищевода.

Для снижения раздражающего действия в инструкциях по приему пероральных бисфосфонатов рекомендуется принимать их строго утром натощак, по меньшей мере за 30 минут до первого приема пищи или напитка, запивая не менее чем 200 мл чистой воды. После приема таблетки пациенту не следует принимать горизонтальное положение по меньшей мере 30 минут. Кроме того, перед тем как назначить пациенту пероральный бисфосфонат, врач должен оценить наличие сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта в анамнезе [32].

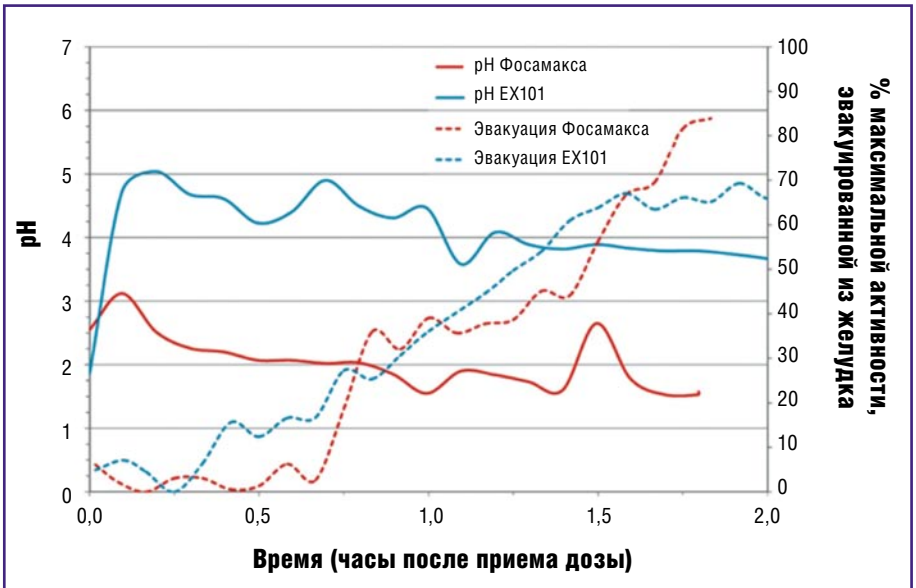


Рис. **Сравнительные кривые эвакуации из желудка и уровня pH желудка после приема Фосамакса и EX101**

Нельзя не принимать во внимание имеющиеся различия в переносимости оригинальных бисфосфонатов и их дженерических производных у больных остеопорозом, что приводит к ухудшению приверженности терапии и снижению эффективности лечения дженериками [33]. В частности, в Канаде у пациентов, которые ранее лечились оригинальным алендронатом и перешли на его дженерики, отмечается повышение частоты побочных реакций, что сопровождается учащением прерывания и прекращения лечения, а у некоторых больных — потерей костной массы [34]. В Швеции терапия дженериками алендроната также характеризуется меньшей приверженностью лечению [35]. Вероятно, объяснение этого заключается в меньшей стабильности таблеток дженериков, их быстром распаде в ЖКТ и, как следствие, более сильном повышении кислотности желудка и раздражающем эффекте на слизистую пищевода [31].

Возможность наличия альтернативной, более безопасной лекарственной формы пероральных бисфосфонатов, применение которой свело бы к минимуму риски развития гастроинтестинальной патологии и способствовало улучшению соблюдения пациентами предписанного режима лечения, подтолкнула исследователей и производителей к созданию и внедрению новой, растворимой формы алендроната.

Новая лекарственная форма алендроната

Сегодня на мировом фармакологическом рынке представлена новая лекарственная форма алендроната в виде шипучих растворимых таблеток (Биносто), которая, как и стандартная форма, назначается в дозе 70 мг один раз в неделю. При растворении таблетки Биносто в воде образуется буферный раствор с относительно высоким уровнем pH и высокой способностью нейтрализации кислоты желудочного сока. Буферный раствор Биносто позволяет полностью солюбизировать алендронат и снизить до минимума контакт между частицами препарата и слизистой оболочкой верхних отделов ЖКТ, уменьшить местный раздражающий эффект и вероятность возникновения гастроэзофагеального рефлюкса. Все это ведет к значимому уменьшению числа нежелательных явлений со стороны пищевода и желудка [36].

Hodges и соавт. [37] проведено одноцентровое, открытое, рандомизированное клиническое исследование для оценки различия в показателях среды желудка при использовании стандартных таблетированных лекарственных форм и растворимых шипучих лекарственных форм алендроната, в котором участвовало 12 здоровых женщин-добровольцев. В ходе исследования оценивалась скорость опорожнения желудка и значения его pH после введения таблеток и новой шипучей лекарственной формы алендроната с высокой буферной способностью (рис.). Значения pH желудка измеряли с помощью назогастральных зондов, а скорость опорожнение желудка — посредством

сцинтиграфии лекарственных форм, меченых изотопом 99 mTc-ДТПА. Авторы обнаружили, что шипучая лекарственная форма алендроната быстро и полностью попадала в желудок без задержки в пищеводе. Более того, значения pH желудка после введения раствора шипучего алендроната сразу же поднимались выше 3, в то время как в группе, получавшей обычные таблетки алендроната, наблюдались крайне низкие (сильнокислые) значения pH. Данные результаты свидетельствуют о том, что алендронат в шипучей лекарственной форме способен снизить риск образования резко-кислой среды в желудке и нейтрализовать раздражающее воздействие вещества бисфосфоната на слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ.

Биносто подтвердил свою полную биоэквивалентность оригинальному таблетированному алендронату [38]. В 2012 г. препарат был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) для лечения больных с остеопорозом в США, а с 2016 г. широко применяется в клинической практике в странах Европы, Азии и Африки. Учитывая уникальные фармакокинетические свойства, Биносто может стать интригующей альтернативой стандартной пероральной терапии бисфосфонатами за счет снижения риска развития осложнений на уровне пищевода и повышения приверженности лечению пациентов с остеопорозом. В первую очередь препарат может быть рекомендован пациентам, нуждающимся в лечении остеопороза, но имеющим значимый анамнез патологии ЖКТ: воспалительные заболевания пищевода, гастроэофагеальный рефлюкс, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, эрозивный гастрит, язвенная болезнь в анамнезе и пр. Также препарат подходит для больных остеопорозом, которым психологически проще принимать жидкие лекарственные формы, нежели таблетки. Назначение буферного раствора алендроната таким пациентам будет повышать приверженность терапии и способствовать достижению ее полноценного клинического эффекта по предотвращению развития остеопоротических переломов.

Заключение

В условиях стремительно развивающейся медицинской науки у современного врача есть реальная возможность подобрать для своего пациента наиболее адекватное лечение, которое будет максимально комфортно и безопасно. В этом аспекте, при выборе терапии для больных остеопорозом следует учитывать не только клинические особенности и степень тяжести заболевания, но и наличие коморбидной патологии и ассоциирующийся с ней риск развития нежелательных явлений. Нередко это имеет определяющее значение, поскольку хорошая переносимость и комплаентность терапии являются важнейшими факторами ее клинической эффективности. За счет снижения частоты осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и повышения приверженности лечению новая растворимая лекарственная форма алендроната может стать интригующей альтернативой традиционным пероральным бисфосфонатам. ■

Литература

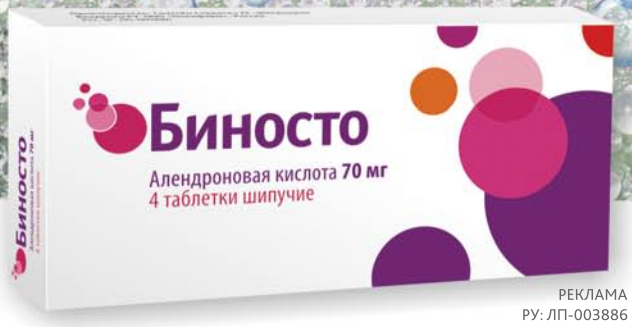
1. *Kanis J. A., McCloskey E. V., Johansson H., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J. Y.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. 2013; 24: 23–572.
2. *Piscitelli P., Chitano G., Greco M., Benvenuto M., Sbenagla E., Coli G., Migliore A., Granata M., Iolascon G., Gimigliano R., Baggiani A., Distante A., Tarantino U., Rizzuti C., Brandi M. L.* Pharmaco-economic issues in the treatment of severe osteoporosis // Clin Cases Miner Bone Metab. 2010; 7: 61–64.
3. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.
4. *Strom O., Borgstrom F., Kanis J. A., Compston J., Cooper C., McCloskey E. V., Jonsson B.* Osteoporosis: burden health care provision and opportunities in the EU. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) // Arch. Osteoporos. 2011, 6, 59–15.
5. *Kanis J. A., Adams J., Borgstrom F., Cooper C., Jonsson A., Preedy D., Selby P., Compston J.* The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis // Bone. 2008; 42: 4–15.
6. *Hagsten B., Svensson O., Gardulf A.* Health-related quality of life and selfreported ability concerning ADL and IADL after hip fracture: a randomized trial // Acta Orthop. 2006; 77: 114–119.
7. NICE, National Institute for Clinical Excellence (London, U.K.) 2011 a/b, Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). Available at http://publications.nice.org.uk/alen-dronate-etidronate-risedronate-raloxifene-and-strontium-ranelate-for-the-primary-prevention-ta160. Accessed 7 Dec 2013.
8. *McNabb B. L., Vittinghoff E., Schwartz A. V., Eastell R., Bauer D. C., Ensrud K., Rosenberg E., Santora A., Barrett-Connor E., Black D. M.* BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate // J. Bone Miner. Res. 2013; 28: 1319–1327.
9. *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.
10. *Black D. M., Schwartz A. V., Ensrud K. E., Schwartz A. V., Ensrud K. E., Cauley J. A., Levis S., Quandt S. A., Satterfield S., Wallace R. B., Bauer D. C., Palermo L., Wehren L. E., Lombardi A., Santora A. C., Cummings S. R.* FLEX Research Group (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial // JAMA. 296: 2927–2938.
11. *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. 1996; 348 (9041): 1535–1541. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8950879.
12. *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/NEJMp120262.
13. *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.
14. *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.
15. *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.
16. *Orwoll E., Ettinger 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.
17. *Kanis J. A., Cooper C., Hiligsmann M.* et al. Partial adherence: a new perspective on health economic assessment in osteoporosis // Osteoporos Int. 2011; 22 (10): 2565–2573.
18. *Siris E., Rosen C. J., Harris S. T.* et al. Adherence to bisphosphonate therapy: relationship to bone fractures at 24 months in women with postmenopausal osteoporosis // Mayo Clin Proc. 2006; 81 (8): 1013–1022.
19. *Soong Y.-K., Tsai K.-S., Huang H.-Y.* et al. Risk of refracture associated with compliance and persistence with bisphosphonate therapy in Taiwan // Osteoporos Int. 2013; 24 (2): 511–521.

Инновации в лечении ОСТЕОПОРОЗА

ПЕРВЫЙ и ЕДИНСТВЕННЫЙ шипучий буферный раствор для лечения остеопороза, зарегистрированный в мире

Биносто

Алендроновая кислота **70 мг**
В форме шипучей таблетки



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

РЕКЛАМА
РУ: ЛП-003886

Производитель:
СвиссКо Сервисез АГ, Банхофштрассе 14, 4334 Сиссельн, Швейцария.

PolyPharm

ООО «Полифарм», Российская Федерация,
117461, г. Москва, ул. Каховка, д.16, строение 1, офис 68, телефон: +7 (926) 626-72-44

NATIVA

ООО «Натива», Россия, 143402, Московская обл., Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13
Тел: +7 (495) 644-00-59, +7 (495) 502-16-43, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro

20. *Hansen C., Pedersen B. D., Konradsen B. H.* Antiosteoporotic therapy in Denmark predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence // Osteoporos Int. 2013; 24 (7): 2079–2097.
21. *Landfeldt E., Ström O., Robbins S., Borgström F.* Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fratures — the Swedish Adherence Register Analysis (SARA) // Osteoporos Int. 2012; 23 (2): 433–443.
22. *Лесняк О. М., Евстигнеева Л. П., Коваль А. М.* и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве») // Фарматека. 2008. № 3 (157). С. 73–79.
23. *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.
24. *Cooper A., Drake J., Brankin E.* Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study // Int J Clin Pract. 2006; 60 (8): 896–905.
25. *Siris E. S., Selby P. L., Saag K. G., Borgstrom F., Herings R. M., Silverman S. L.* Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe // Am J Med. 2009; 122: S3.
26. *Abraham S. C., Cruz-Correa M., Lee L., Yardley J. H., Wu T. T.* Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features // Mod Pathol. 1999, 12: 1152–1157.
27. *Lufkin E. G., Argueta R., Whitaker M. D., Cameron A. L., Wong V., Egan K. S., O'Fallon W. M., Riggs B. L.* Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability // Osteoporosis Int. 1994, 4 (6): 320–322.
28. *De Groen P. C., Lubbe D. F., Hirsch L. J., Daifotis A., Stephenson W., Freedholm D., Pryor-Tillotson S., Seleznick M. J., Pinkas H., Wang K. K.* Esophagitis associated with the use of alendronate // N Engl J Med. 1996, 3; 335 (14): 1016–1021.
29. *Gertz B. J., Holland S. D., Kline W. F., Matuszewski B. K., Porras A. G.* Clinical pharmacology of alendronate sodium // Osteopor Int. 1993, 3 (suppl. 3): 513–516.
30. *Argenzio R. A., Eisemann J.* Mechanisms of acid injury in porcine gastroesophageal mucosa // Am J Vet Res. 1996, 57: 564–573.
31. *Peter C. P., Handt L. K., Smith S. M.* Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets possible mechanisms // Dig Dis Sci. 1998, 43 (9): 1998–2002.
32. *Epstein S., Geusens R., Fisher J. E.* Disintegration and esophageal irritation profiles of alendronate formulations: implications for clinical safety and efficacy // J Applied Res. 2005; 5: 253–264.
33. *Kanis J. A., Reginster J. Y., Kaufman J. M.* et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis // Osteoporos Int. 2012; 23: 213–221.
34. *Grima D. T., Papaioannou A., Airia P.* et al. 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.
35. *Ström O., Landfeldt E.* The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates // Osteoporos Int. 2012; 23 (8): 2201–2209.
36. *Piscitelli P., Auriemma 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.
37. *Hodges L. A., Connolly S. M., Winter J., Schmidt T., Stevens H. N. E., Hayward M., Wilson C. G.* Modulation of gastric pH by a buffered soluble effervescent formulation: a possible means of improving gastric tolerability of alendronate // Int J Pharm. 2012, 432: 57–62.
38. *Gomez Acotto C., Antonelli C., Flynn D., McDaid D., Roldan E. J.* Upper gastrointestinal tract transit times of tablet and drinkable solution formulations of alendronate: a bioequivalence and a quantitative, randomized study using video deglutition // Calcif Tissue Int. 2012, 91 (5): 325–334.

Сердечная недостаточность и СД 2 типа

И. В. Друк[1], *доктор медицинских наук, профессор*
Г. И. Нечаева, *доктор медицинских наук, профессор*
***ГБОУ ВПО ОмГМУ МЗ РФ,** Омск*

Резюме. По результатам недавно проведенных исследований сердечная недостаточность (СН) является наиболее значимым независимым фактором преждевременной смерти пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Между СД и СН существует двусторонняя патогенетическая взаимосвязь. Коморбидность СН и СД 2 типа определяет особенности фармакотерапии.
Ключевые слова: сахарный диабет, сердечная недостаточность.

Abstract. According to the results of recent studies, cardiac insufficiency (CI) is the most significant independent factor of premature death of the patients with 2nd type diabetes mellitus (DM). There is a collateral pathogenic correlation between cardiac insufficiency and diabetes mellitus. CI and MD-2-type comorbidity define the pharmacotherapy.
Keywords: diabetes mellitus, cardiac insufficiency.

Сердечная недостаточность (СН) — клинический синдром, характеризующийся систолической, диастолической или комбинированной дисфункцией миокарда, классифицируется по стадиям и функциональным классам (табл. 1).

СН — это клинический синдром, характеризующийся типичными симптомами (например, одышка, отеки лодыжек, усталость), что может сопровождаться признаками (например, повышенного давления в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванными структурной и/или функциональной патологией сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в состоянии покоя или при стрессе [5]. Рекомендуется выявлять СН со сниженной и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), а также СН со слегка сниженной ФВ ЛЖ (табл. 2).

Распространенность СН в общей популяции равна 1–4%, а у 0,3–0,5% есть и СН, и СД 2 типа. Исследования популяций с СН показывают распространенность СД 2 типа 12–30%, растущую с возрастом [3]. СД является независимым предиктором смертности, вне зависимости от этиологии. СД является независимым фактором риска развития СН: риск развития СН у пациентов с СД по крайней мере в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [3]. Согласно отечественным эпидемиологическим данным в структуре причин СН в РФ СД занимает 4-е место [2] (рис. 1). Риск СН у больных СД удваивается в течение каждого десятилетия после 45 лет [18]. СН наравне с поражением периферических артерий является наиболее частым вариантом дебюта сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2 типа [19].

Риск СН возрастает линейно с увеличением HbA_{1c}. На каждый 1% увеличения HbA_{1c} риск СН увеличивается на 8–12%. Риск развития СН у боль-

[1] Контактная информация: drukinna@yandex.ru

Таблица 1

Классификация сердечной недостаточности

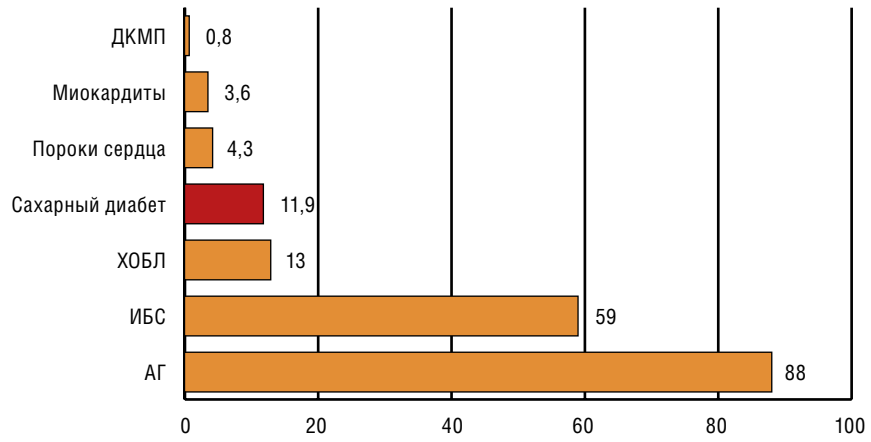
Стадии СН (могут ухудшаться, несмотря на лечение)		Функциональные классы СН (могут изменяться на фоне лечения)	
I	Начальная стадия: гемодинамика не нарушена; скрытая СН; бессимптомная дисфункция ЛЖ	I	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил
IIA	Клинически выраженная стадия: нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно; адаптивное ремоделирование сердца и сосудов	II	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением
IIБ	Тяжелая стадия: выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения; дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов	III	Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов
III	Конечная стадия: выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердце, легкие, сосуды, головной мозг, почки); финальная стадия ремоделирования органов	IV	Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности

Таблица 2

Диагностика СН по типу [5]

Тип СН		СН со сниженной ФВ	СН со слегка сниженной ФВ***	СН с сохраненной ФВ
Критерии	1		Симптомы ± признаки*	
	2	ФВ ЛЖ < 40%	ФВ ЛЖ 40–49%	ФВ ЛЖ ≥ 50%
	3	–	1. Повышенный уровень НУП** 2. Минимум один дополнительный критерий: • объективные признаки заболевания сердца (увеличение левого предсердия, гипертрофия ЛЖ); • диастолическая дисфункция	

*Примечание. НУП — натрийуретический пептид. * Симптомы и признаки СН могут отсутствовать на ранних стадиях СН (особенно при СН с сохраненной ФВ ЛЖ) и у больных, получающих диуретики. ** Мозговой НУП > 35 мг/мл и/или NT-МНУП — > 125 пг/мл. *** Большинство пациентов с СН и слегка сниженной ФВ ЛЖ — пациенты с признаками диастолической дисфункции.*



АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

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

Таблица 3

Характеристика клинических фенотипов ДКМП [9]

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

ных СД может быть более тесно связан с долгосрочным гликемическим контролем и длительностью СД, чем с HbA_{1c} в случайный момент времени [18].

Четверть всех пациентов с СН имеют сопутствующий СД, и это число резко возрастает до 40% у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией СН [18]. Общая распространенность СД при СН значительно выше, чем среди населения в целом (25% по сравнению с 9%). При этом СН с сохраненной фракцией выброса имеет несколько еще более высокую распространенность и составляет почти 40%. СД у пациентов с СН приводит к увеличению сердечно-сосудистой смертности (45% против 24% соответственно с и без СД в течение 5 лет), частоты повторных госпитализаций и времени пребывания в стационаре [18]. Госпитализация по поводу СН — один из самых значимых факторов риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СД 2 типа: риск смерти в течение ближайших 18 месяцев повышается в 5 раз (ОР 4,96, 95% ДИ 3,29–7,47). При этом ОР смерти после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) — 3,12; после инсульта — 3,08 [6, 14]. Наиболее плохой прогноз имеют пациенты с СД и СН двух групп: с бессимптомной ишемической кардиомиопатией и пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ [18].

Длительно сохраняющаяся гипергликемия может, даже в отсутствие других факторов риска (ИБС, АГ или пороки клапанов), поражать миокард, повышая риск его дисфункции. Снижение эластичности ЛЖ — ранний признак диабетической кардиомиопатии (ДКМП) — может быть обнаружено уже в начале развития СД [3, 10]. У пациентов с СД при клинических признаках СН и отсутствии ИБС, пороков сердца, АГ, врожденных, инфильтративных заболеваний сердца правомочно говорить о наличии ДКМП [9] (табл. 3).

Диастолическая дисфункция (ДД) регистрируется у пациентов с СД 2 типа без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в 50–75% случаев [8] и рассматривается исследователями как проявление диабетической кардиомиопатии [7]. Высокая частота коморбидности СН и СД объясняется общностью многих патогенетических факторов (рис. 2). Ввиду частого сочетания СД, АГ и ИБС остается спорным, в каких случаях ДД напрямую обусловлена гликометаболическим расстройством, а в каких — совместным действием всех этих факторов.

Диагностика СН у пациентов с СД основывается на общих принципах — оценке симптомов и признаков при физикальном и лабораторно-инструментальном обследовании (рис. 3).

Задачи при лечении ХСН: предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН); устранение симптомов ХСН (для стадий IIA–III); замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды) (для стадий I–III); улучшение качества жизни (для стадий IIA–III); уменьшение количества госпитализаций (и расходов) (для стадий I–III); улучшение прогноза (для стадий I–III) [2]. Три нейрогуморальных антагониста (иАПФ/БРА, бета-блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов) представляют важные фармакологические средства лечения всех пациентов с систолической СН, включая больных СД [3]. Обычно они комбинируются с диуретиками для борьбы с застоем крови; к ним можно добавлять ивабрадин [3]. При СД рекомендуемые дозы препаратов, модифицирующих течение СН со сниженной ФВ или после инфаркта миокарда, — как в общей популяции (табл. 4).

У пациентов с СД следует учитывать возможные метаболические эффекты препаратов (табл. 5). Среди основных средств лечения ХСН преимущество имеют иАПФ/БРА, которые уменьшают риск развития СД, с одной стороны, и уменьшают шансы на развитие ХСН у больных СД [2]. При СД рекомендуемые дозы диуретиков — как в общей популяции (табл. 6).

Лечение СН со сниженной ФВ у пациентов с СД проводится по общим принципам (рис. 4). Ресинхронизирующая терапия — метод, рекомендуемый для лечения СН, показавший снижение смертности у пациентов с III–IV функционального класса по NYHA и ФВ ЛЖ ⩽ 35% на фоне фармакологической терапии при синусовом ритме с увеличением длительности QRS (⩾ 130 мс). Несмотря на нехватку данных анализа подгрупп, нет оснований считать, что эффект ресинхронизации должен отличаться при наличии СД у пациентов [3]. Трансплантация сердца является принятым методом лечения СН конечной стадии. Наличие СД — это не противопоказание, но должны быть соблюдены строгие критерии отбора. Более высокая вероятность цереброваскулярной болезни, сниженной функции почек и повышенный риск инфекции должны быть учтены и могут сделать трансплантацию противопоказанной, что случается чаще у пациентов с СД, чем без него [3].

Лечение СН с сохраненной или слегка сниженной ФВ у пациентов с сахарным диабетом, как и в общей популяции, не разработано. Данные по снижению

Адаптировано согласно P. Campbell с соавт., 2015 [9].
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система;
ДКМП — диабетическая кардиомиопатия.

Рис. 2. **Взаимосвязь сахарного диабета и сердечной недостаточности**

Рис. 3. **Алгоритм диагностики ХСН (адаптировано из [5])**

частоты госпитализаций и смертности противоречивы. При синусовом ритме существуют некоторые свидетельства снижения госпитализаций при применении небиволола, дигоксина, спиронолактона и кандесартана. При фибрилляции предсердий бета-блокаторы не продемонстрировали соответствующую эффективность, дигоксин не изучался; данные по иАПФ и БРА не достаточны. Антагонисты РАССА (иАПФ, БРА, АМР) не показали эффективность. В общей популяции у пожилых пациентов небиволол снижал комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистую смерть и госпитализации) вне связи с исходным уровнем ФВ. Для устранения симптомов рекомендуется применение диуретиков. В целом для устранения/улучшения симптомов дан-

Таблица 4

Дозы препаратов, модифицирующих течение СН со сниженной ФВ

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
иАПФ		
Каптоприл	6,25 мг 3 раза/день	50 мг 3 раза/день
Эналаприл	2,5 мг 2 раза/день	20 мг 2 раза/день
Лизиноприл	2,5–5,0 мг 1 раз/день	20–35 мг 1 раз/день
Рамиприл	2,5 мг 1 раз/день	10 мг 1 раз/день
Трандолаприл	0,5 мг 1 раз/день	4 мг 1 раз/день
Периндоприл*	2,5 мг 1 раз/день	10 мг 1 раз/день
Бета-блокаторы		
Бисопролол	1,25 мг 1 раз/день	10 мг 1 раз/день
Карведилол	3,125 мг 2 раза/день	25 мг 2 раза/день
Метопролола сукцинат	12,5–25 1 раз/день	200 мг 1 раз/день
Небиволол	1,25 1 раз/день	10 мг 1 раз/день
БРА		
Кандесартан	4–8 мг 1 раз/день	32 мг 1 раз/день
Валсартан	40 мг 2 раза/день	160 мг 2 раза/день
Лозартан	50 мг 1 раз/день	150 мг 1 раз/день
АМР		
Эплеренон	25 мг 1 раз/день	50 мг 1 раз/день
Спиронолактон	25 мг 1 раз/день	5 мг 1 раз/день
Ингибитор неприлизина/БРА (ИН/БРА)		
Сакубитрил/валсартан	49/51 мг 2 раза/день	97/103 мг 2 раза/день
Блокаторы f-каналов		
Ивабрадин	5 мг 2 раза/день	7,5 мг 2 раза/день

*Примечание. * Согласно Национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [2].*

ного варианта СН необходимы специфические вмешательства.

Следует предполагать, что именно этот вариант СН является наиболее частым у пациентов с СД, что, безусловно, актуализирует исследования в этой когорте пациентов. Изучение возможностей профилактического и/или лечебного воздействия в контексте ДД, как одного из наиболее ранних маркеров формирования хронической сердечной недостаточности, остается актуальным.

Особенности гипогликемической терапии пациентов с СД 2-го типа и СН

Несмотря на сложность патогенетических взаимодействий между СД и СН, успешное лечение СД и его осложнений позволяет существенно уменьшить риск развития СН [2]. Как в профилактике наступления СН, так и в предупреждении развития неблагоприятных исходов нет данных о преимуществах жесткого контроля гликемии [16]. Обязательное условие — избегание гипогликемии: интенсивная гипогликемическая терапия при СН может быть опасна. У пациентов с СД и СН эффект HbA_{1c} на уровень смертности характеризуется U-образной формой кривой. Самая высокая смертность наблюдается у больных с $HbA_{1c} > 7,8\%$ и $HbA_{1c} < 7,1\%$. Оптимальный уровень HbA_{1c} у больных СД и СН для снижения риска смерти составляет приблизительно 7,5% [18]. В целом у больных СД и СН гликемический контроль должен осуществляться постепенно и умеренно, предпочтение следует отдавать тем лекарственным средствам, которые безопасны и эффективны (табл. 7).

Таблица 5

Особенности терапии СН у пациентов с СД [1–3]

Препараты	Особенности применения у пациентов с СД
иАПФ и БРА	Ингибиторы АПФ показаны при СД 2 типа и СН, поскольку улучшают исходы и уменьшают смертность иАПФ рекомендуются в дополнение к бета-блокаторам у пациентов с систолической СН и СД 2 типа для снижения смертности и частоты госпитализаций У пациентов с систолической СН и СД 2 типа с явной непереносимостью иАПФ ввиду побочных эффектов можно использовать в качестве альтернативы БРА Сочетания БРА и иАПФ следует избегать при ФВ ЛЖ ниже 40%, даже если у них сохраняются симптомы, несмотря на оптимальную терапию иАПФ в комбинации с бета-блокатором. Таким пациентам нужно назначать АМР, что ведет к более существенному падению заболеваемости и смертности, чем добавление БРА Когда иАПФ и БРА используются у пациентов с СД, обязателен контроль за функцией почек и калием, так как развитие нефропатии происходит довольно часто Могут увеличивать эффекты гипогликемических препаратов путем увеличения чувствительности к инсулину. Требуется мониторинг уровня гликемии
Бета-адреноблокаторы	В дополнение к иАПФ (или, если непереносимость, БРА) должны быть назначены всем пациентам с ФВ ЛЖ ≤ 40% для снижения смертности и частоты госпитализаций При СН в сочетании с СД 2 типа рекомендуются следующие бета-блокаторы: метопролола сукцинат в форме замедленного высвобождения, бисопролол и карведилол Могут увеличивать (торможение секреции инсулина) или уменьшать (нарушение гликогенолиза) уровень глюкозы крови. Повышают риск развития тяжелой гипогликемии Выраженные положительные эффекты бета-блокаторов при СД и СН перевешивают риск гипогликемии, дислипидемии и возможного снижения чувствительности к инсулину
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	АМР рекомендуются всем пациентам с сохраняющимися симптомами (класс II–IV по NYHA) и ФВ ЛЖ ≤ 35%, несмотря на лечение иАПФ (или БРА) и бета-блокатором, для снижения риска госпитализации по СН и преждевременной смерти Обязательно мониторирование функции почек и уровня калия, учитывая высокий риск наличия нефропатии при СД
Диуретики	Эффект диуретиков на смертность и заболеваемость не был изучен, но эти препараты полезны для облегчения одышки и отеков при СН с перегрузкой жидкостью, вне зависимости от ФВ Петлевые диуретики рекомендуются, в отличие от тиазидов, которые, как показано, способствуют гипергликемии
Ивабрадин	Добавление ивабрадина к иАПФ, бета-блокаторам и АМР следует рассматривать у пациентов с синусовым ритмом с СД 2 типа при ФВ ЛЖ < 40% с сохраняющимися симптомами (класс II–IV по NYHA) и ЧСС > 70 в минуту, несмотря на максимальную переносимую дозу бета-блокаторов

В отличие от того, что считалось ранее, метформин безопасен у пациентов с СН и сниженной ФВ и должен быть препаратом выбора у пациентов с СН и СД 2 типа [5]. Положительные результаты лечения пациентов с ХСН и СД 2 типа метформином были получены в российском проспективном исследовании РЭМБО [2]. У пациентов со стабильным течением ХСН метформин может использоваться при условии сохранения функции почек, за исключением пациентов нестабильных или госпитализированных по поводу ХСН [9]. Хотя метформин у пациентов с СД 2 типа по результатам последнего метаанализа не продемонстрировал преимуществ в отношении снижения риска сердечно-сосудистой и общей смертности, инфаркта миокарда, мозгового инсульта [15], его приме-

Таблица 6

Дозы диуретиков, используемых при лечении СН

	Начальная доза, мг		Обычная доза, мг	
Петлевые диуретики				
Фуросемид	20–40		40–240	
Буметанид	0,5–1,0		1–5	
Торасемид	5–10		10–20	
Тиазиды				
Бендрофлуметиазид	2,5		2,5–10	
Гидрохлортиазид	25		12,5–100	
Метолазон	2,5		2,5–10	
Индапамид	2,5		2,5–5	
Калийсберегающие	+ иАПФ/БРА	– иАПФ/БРА	+ иАПФ/БРА	– иАПФ/БРА
Спиронолактон/эплеренон	12,5–25	50	50	100–200
Амилорид	2,5	5	5–10	10–20
Триамтерен	25	50	100	200

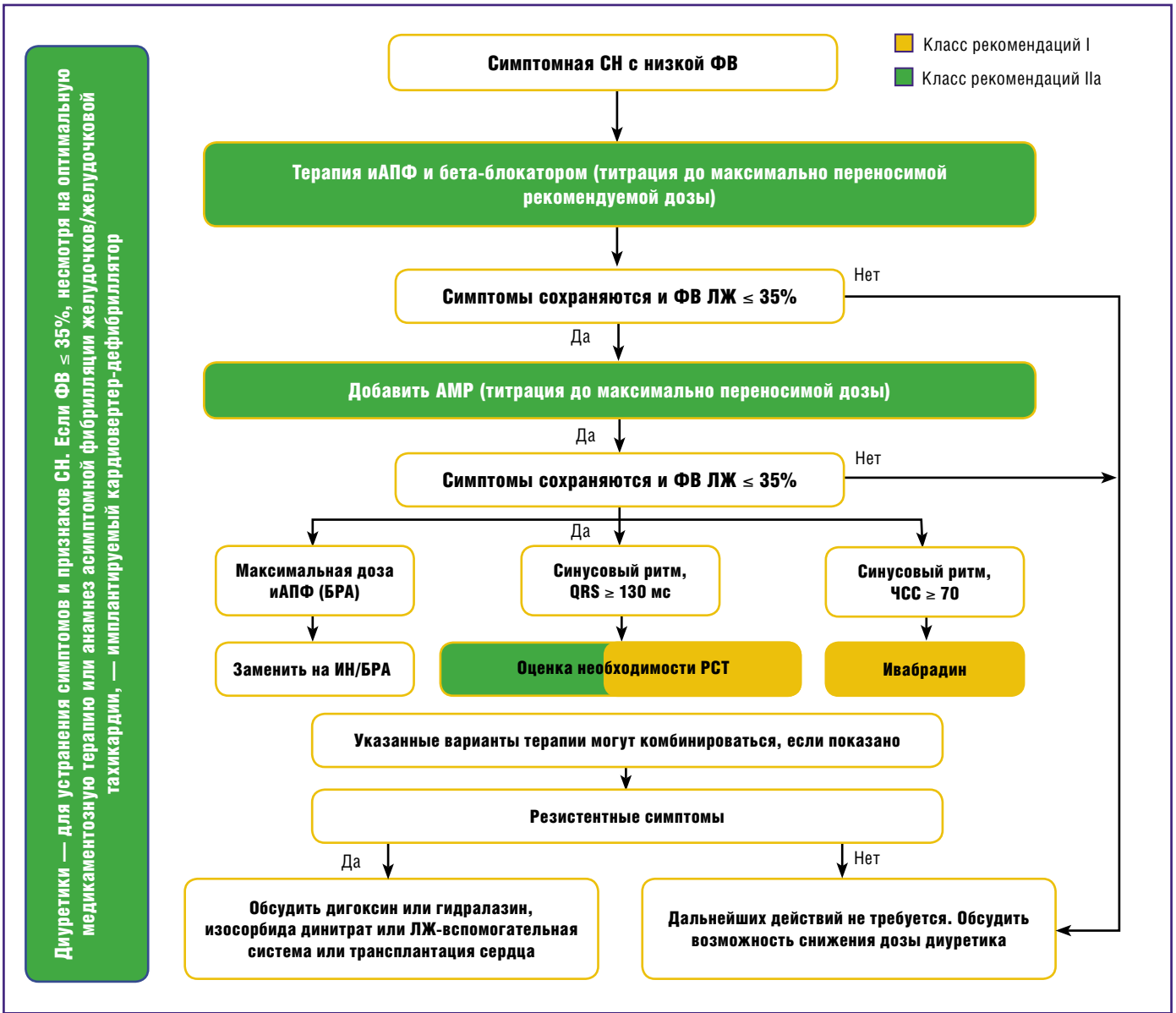


Рис. 4. **Тактика ведения пациентов с СН [5]**

Таблица 7

Гипогликемическая терапия у пациентов с СД 2-го типа с сердечной недостаточностью [3, 6, 11–14, 17, 18]

Препараты	Особенности	Рекомендации
Метформин	Демонстрирует снижение смертности и госпитализаций Данные о развитии лактоацидоза при СН в последних исследованиях не подтверждаются	Препарат первого выбора для терапии СД, в том числе при СД и СН при условии сохраненной функции печени и почек
Глитазоны	Вызывают задержку жидкости (ассоциировано со снижением гемоглобина и гематокрита), отеки и прибавку массы тела (около 1–3 кг), особенно при одновременном применении инсулина. Предположительные механизмы задержки жидкости – ретенция натрия, увеличение объема плазмы крови через PPARγ-зависимый механизм, повышение эндотелиальной проницаемости и кишечного ионного транспорта. Повышают риск СН	Тиазолидиндионы не должны использоваться у пациентов с СН и СД 2 типа, так как задержка жидкости может ухудшать или провоцировать СН
СМ	Окончательная позиция сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с СН не определена. Препараты СМ были связаны с повышенным риском ухудшения СН	Соблюдать осторожность в применении при СН. Исключить использование глибенкламида
иДПП-4	Среди пациентов с СН по результатам клинических исследований позиция не определена однозначно: ситаглиптин — нейтральный эффект (TECOS), алоглиптин — нейтральный эффект (EXAMINE)*, вилдаглиптин, линаглиптин – нейтральный эффект (метаанализы); саксаглиптин — увеличение частоты госпитализаций по поводу СН (SAVOR-TIMI 53)	Ингибиторы ДПП-4 (саксаглиптин) следует применять с осторожностью у больных с выраженными стадиями СН
Инсулин	Инсулин является мощным натрийзадерживающим гормоном, а в сочетании с уменьшением глюкозурии может усугубить задержку жидкости, что приводит к ухудшению СН и может влиять на повышение смертности (в целом данные противоречивы)	Дополнительный контроль диуреза
АрГПП-1	Среди пациентов с СН по результатам клинических исследований позиция не определена однозначно. Ликсисенатид — нейтральный эффект (ELIXA)	Без дополнительных ограничений
иНГТ-2	Среди пациентов с СН по результатам клинических исследований позиция не определена однозначно. Эмпаглифлозин (Джардинс®)* — единственный представитель класса с доказанным позитивным эффектом в группе пациентов с СД 2 типа высокого сердечно-сосудистого риска	Раннее назначение иНГТ-2 (эмпаглифлозин) пациентам с СД 2-го типа для снижения ССЗ, общей и сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу СН**

*Примечание. * С 76% повышением риска госпитализации по поводу СН в группе пациентов без предшествовавшей ХСН по критериям, обозначенным в РКИ (наиболее высокий риск – среди пациентов с исходно более высоким уровне МНУП). ** Многоцентровое двойное слепое исследование III фазы EMPA-REG Outcome (NCT01131676).*

Таблица 8

Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы [1]

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Сердечная недостаточность	иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин)	иДПП-4 АрГПП-1 иНГЛТ-2 Акарбоза Инсулины (осторожность на старте)	СМ (глибенкламид) ТЗД иДПП-4 (саксаглиптин)

Примечание. иНГЛТ-2 — селективные ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2-го типа; иДПП-4 — ингибиторы дипептидил пептидазы 4-го типа; АрГПП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1; СМ — препараты сульфонилмочевины; ТЗД — тиазолидиндионы.

нение при СН следует расценивать как безопасное [1].

У пациентов с симптомной ХСН, риском развития ХСН тиазолидиндионы не должны применяться [1, 3, 9, 20]. Результаты исследований иДПП-4 демонстрируют различные эффекты препаратов на риск ХСН. Саксаглиптин по результатам исследования SAVOR-TIMI 53 на 27% повышает риск госпитализаций по поводу СН вне зависимости от возраста пациентов. Механизм обнаруженного эффекта неизвестен, препарат следует применять с осторожностью у больных с выраженными стадиями СН [17]. По результатам исследования EXAMINE недостоверное повышение госпитализации по поводу СН отмечалось в общей группе пациентов, получавших алоглиптин (HR 1,19, 95% ДИ 0,90, 1,58; p = 0,22), а в подгруппе пациентов без СН в анамнезе (с исходно более высоким уровнем МНУП) достоверное повышение риска госпитализаций по поводу СН составило 76% (HR 1,76; 95% ДИ 1,07, 2,90; p = 0,026) [14]. По результатами РКИ эмпаглифлозин улучшает показатели, характеризующие течение СН у пациентов с СД 2 типа: снижает количество госпитализаций по поводу СН на 35%; снижает количество госпитализаций по поводу СН или смерть в связи с СН — на 39%, снижает число новых случаев СН (по критериям СН, избранным исследователями; в частности СН с ФВ ЛЖ < 35%) — на 30%; частоту композитных исходов — госпитализаций по поводу СН или назначение петлевых диуретиков на 37%; госпитализаций по поводу СН или сердечно-сосудистой смерти или назначение петлевых диуретиков на 36% [12]. Согласно отечественным рекомендациям эмпаглифлозин — препарат первого выбора у пациентов с СД 2 типа и СН (табл. 8).

Заключение

Сахарный диабет является независимым фактором риска развития СН. СН наравне с поражением периферических артерий является наиболее частым вариантом дебюта сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2 типа. СД у пациентов с СН приводит к увеличению сердечно-сосудистой смертности, частоты повторных госпитализаций и времени пребывания в стационаре. Диагностика и лечение СН у пациентов с СД основывается на общих принципах. Среди основных средств лечения ХСН преимущество имеют иАПФ/БРА. У пациентов с СД следует учитывать возможные метаболические эффекты препаратов, применяемых для терапии СН. Оптимальный уровень HbA_{1c} у больных СД и СН для снижения риска смерти составляет приблизительно 7,5%.

У больных СД и СН гликемический контроль должен осуществляться постепенно и умеренно, отдавать предпочтение следует тем лекарственным средствам, которые безопасны и эффективны [4]. ■

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. 8-е изд. М., 2017 // Сахарный диабет. 2017; 20 (1 S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171 S8.
2. *Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П.* и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013; 14, № 7 (81): 379–472.
3. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC. Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD) // Российский кардиологический журнал. 2014; 3 (107): 7–61.
4. *Друк И. В., Нечаева Г. И.* Сахарный диабет 2-го типа для кардиологов. М.: ООО «МИА», 2017. 208 с.
5. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology ESC) // Eur. Heart J. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
6. *White W. B., Cannon C. P., Heller S. R.* et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med. 2013. № 369. P. 1327–1335.
7. *Bell D. S.* Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? // Diabetes Care. 1995; 18: 708–714.
8. *Boyer J. K., Thanigaraj S., Schechtman K. B., Perrez J. E.* Prevalence of Ventricular Diastolic Dysfunction in Asymptomatic, Normotensive Patients With Diabetes Melli-tus // Am J Cardiol. 2004; 93: 870–875.
9. Cardiovascular Disease and Risk Management. ADA Position statement 2014 // Diabetes Care. 2015; 38 (Suppl. 1): S49–S57. DOI: 10.2337/dc15-S011.
10. *Seferovic P. M., Paulus W. J.* Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes // Eur Heart J. 2015; 36: 1718–1727.
11. *Leiter L. A.* et al. for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators Efficacy and Safety of Saxagliptin in Older Participants in the SAVOR-TIMI 53 Trial // Diabetes Care. 2015; 38 (6): 1145–1153.
12. *Zinman B.* et al. for the EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes // NEJM. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
13. *Zannad F., Cannon C. P., Cushman W. C.* et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial // Lancet. 2015; 385: 2067–2076.
14. *Fitchett D., Zinman B., Wanner Ch.* et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial // Eur. Heart J. 2016. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv728.
15. *Griffin J., Leaver J. K., Irving G. J.* Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysisof randomised trials among people with type 2 diabetes // Diabetologia. 2017; 60: 1620–1629.
16. *Turnbull F. M., Abraira C., Anderson R. J.* et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // Diabetologia. 2009. № 52. P. 2288–2298.
17. *Scirica B. M., Bhatt D. L., Braunwald E.* et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N Engl J Med. 2013; 369 (14): 1317–1326.
18. *Campbell P., Krim S., Ventura H.* The Bi-Directional Impact Of Two Chronic Illnesses: Heart Failure And Diabetes — A Review Of The Epidemiology And Outcomes // Cardiac Failure Review. 2015; 1 (1): 8–10.
19. *Shah A. D., Langenberg C., Rapsomaniki E.* et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 m llion people // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. № 3. P. 105–113.
20. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), 2016. http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko_close/.

Совершенствование комплексных подходов к лечению и медицинской реабилитации пациентов с диабетической нейропатией

Л. А. Марченкова[1], *кандидат медицинских наук*
Т. В. Кочемасова, *кандидат медицинских наук*
Е. В. Макарова
Т. В. Кончугова, *доктор медицинских наук, профессор*
Д. Б. Кульчицкая, *доктор медицинских наук, профессор*

ФГБУ НМИЦ реабилитации и курортологии МЗ РФ, *Москва*

Резюме. Диабетическая полинейропатия является самым ранним осложнением сахарного диабета. Используемые на сегодня методы ее лечения остаются недостаточно эффективными. В статье представлены данные исследования эффективности одного из немедикаментозных видов терапии диабетической полинейропатии — магнитно-лазерной терапии.
Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая полинейропатия, магнитно-лазерная терапия, физиотерапия, немедикаментозное лечение, реабилитация, болевой синдром, диабетическая стопа, магнитное поле, лазерное излучение.

Abstract. Diabetic polyneuropathy is the earliest complication of diabetes mellitus. Its treatment options that is actual for today still has limited effectiveness. The article presents original research data on effectiveness of a non-drug treatment method of diabetic polyneuropathy — a magneto-laser therapy.
Keywords: diabetes mellitus type 2, diabetic polyneuropathy, magnetolaser therapy, physiotherapy, non-drug treatment, rehabilitation, pain syndrome, diabetic foot, magnetic field, laser radiation.

Сахарный диабет (СД) одна из самых обсуждаемых проблем в современном мире, давно волнующая уже не только врачей, но и все общество в целом. Ежегодный прирост больных СД достиг колоссальных цифр и не отстает от прогнозов ВОЗ. Каждый год от осложнений СД умирает 3,8 млн человек во всем мире. Но более грозная статистика касается инвалидизации, стойкой утраты трудоспособности и снижения качества жизни людей, страдающих этим заболеванием [1, 2].

Самым ранним и потому самым распространенным осложнением СД является диабетическая нейропатия (ДН) [3, 4]. Именно она часто запускает дальнейший каскад патологических изменений и служит почвой для развития таких тяжелых осложнений, как диабетическая стопа, поражения автономной нервной системы, безболевые инфаркты [5]. При длительности заболевания более 20 лет признаки ДН выявляются более чем у половины больных с СД [4]. Симптомы ДН выявляются у 30% пациентов с СД 1 типа и у 36–40% больных с СД 2 типа [3]. В ряде эпидемиологических исследований установлено, что на момент постановки диагноза СД 2 типа уже у 20% пациентов имеются те или иные признаки нейропатии [2, 3]. При длительности СД более 15 лет число больных с ДН достигает 50–70% [4].

Существует несколько теорий патогенеза нейропатии. Гипергликемия вызывает нейрональное повреждение вследствие внутриклеточного повышения уровня глюкозы с активацией полиолового пути утилизации глюкозы под действием альдоредуктазы и накоплением токсических продуктов (сорбитол, фруктоза), повышением внутриклеточного осмотического давления, отеком нейронов, что приводит к окислительному стрессу. В настоящее время феномен «окислительного стресса» рассматривают в качестве основной причины поздних осложнений СД. Сосудистая теория наряду с метаболической также рассматривается как одна из ведущих. В результате гликирования эндотелиальных клеток нарушается эндоневральная циркуляция. Сосудистая теория объясняет и развитие диабетической ретинопатии и нефропатии [6]. Эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных релаксирующих агентов (NO) способствуют развитию ишемии нерва. В результате длительно текущих нарушений метаболизма и электролитного баланса формируются дегенеративные изменения [7]. Таким образом, ишемия нерва и метаболические нарушения взаимосвязаны друг с другом, одновременно являясь и причиной, и следствием, замыкая порочный круг патогенеза ДН. К наиболее значимым факторам развития ДН принято относить неадекватный контроль гликемии, избыточный вес, артериальную гипертензию, длительность СД, курение, дислипидемию [8].

В настоящее время доказано, что поддержание оптимальных значений уровня гликемии предотвращает

[1] Контактная информация: lr-march@rambler.ru

появление и снижает темпы развития осложнений СД [9–11]. Крупнейшими международными многоцентровыми исследованиями DCCT и EDIC продемонстрировано, что снижение уровней глюкозы у больных СД 1 типа замедляет сроки появления начальных признаков нейропатии, а также развития других микрососудистых осложнений [12]. Результаты исследований UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показывают, что стабильный и оптимальный контроль уровня глюкозы в крови, снижение HbA_{1c} на 1% у пациентов с СД 2 типа сопровождается снижением ежегодного риска развития осложнений и может предотвратить появление диабетической нейропатии и у пациентов с СД 2 типа [13]. В ранее проведенном исследовании Rochester не было установлено или подтверждено выраженного значения гипергликемии в плане темпов прогрессирования диабетической полинейропатии, а ее выраженность зависит лишь от тяжести самого неврологического процесса [14]. В исследовании Veterans Affairs Cooperative Study, где изучалась зависимость выраженности осложнений СД 2 типа (VACSDM) от качества гликемического контроля, были установлены значимо более низкие показатели HbA_{1c} (на 2,07%) в группе интенсифицированного лечения, в сравнении с группой стандартной терапии, но значимых различий в темпах прогрессирования ДН или автономной нейропатии за 2 года уловить не удалось [15].

В литературе имеется много данных о вариантах лечения ДН [9, 10], однако отсутствие единых рекомендаций требует систематизации результатов исследований, а также поиска рациональных и доступных комбинаций медикаментозных и немедикаментозных методов. Основной точкой приложения терапии полинейропатии является болевой синдром [16]. К препаратам первой линии, соответствующим уровню доказательности А, относят трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина [16]. Однако, помимо лекарственной терапии, имеется определенная доказательная база по немедикаментозным методам лечения ДН и ее профилактики [18, 19]. В клинической практике используются такие методы физиотерапии, как магнитотерапия, гипербарическая оксигенация, лазеротерапия, иглорефлексотерапия, электролечение: диадинамические токи (Бернара), амплипульстерапия, высокочастотная электротерапия [20, 21].

Если ранее немедикаментозные методы предлагалось использовать в качестве альтернативного лечения, то в настоящее время все больше и больше исследователей отдают предпочтение комплексным подходам и сочетанию разных возможностей [3]. В связи с чем необходимо совершенствовать известные, разрабатывать и проверять новые стратегии эффективного, грамотного и доступного лечения ДН на фоне изменения образа жизни и адекватного контроля гликемии [1, 2, 4].

Таблица 1

Основные характеристики пациентов при включении в исследование

Показатель	Группа лечения (n = 85)	Группа контроля (n = 17)
Возраст (годы)	49 ± 0,5	48 ± 0,15
Длительность диабета (годы)	13,5 ± 0,8	12,4 ± 0,8
Соотношение мужчины/женщины	18/67	8/9
ИМТ	29,5 ± 0,5	30,1 ± 0,5
Диабетическая нейропатия	+	+
Баллы по шкале ВАШ	5,4 ± 0,8	5,2 ± 0,75
HbA_{1c}	6,9 ± 0,1 %	6,3 ± 0,51 %

Гипотеза

Как магнитному полю, так и лазерному излучению присущи эффекты вазодилятации, улучшающие трофику тканей, уменьшающие активность воспаления, снимающие болевой синдром [23–27]. При одновременном применении методов отмечается синергизм действия, что обусловило разработку физиотерапевтических аппаратов магнитно-лазерной терапии (МЛТ). Таким образом, как магнитное поле, так и лазерное излучение будут влиять на ключевые звенья в патогенезе диабетической нейропатии. При устранении гипоксии и ангиоспазма, на фоне улучшения трофики, функция нервного волокна будет восстанавливаться, что клинически приведет к уменьшению болей и улучшению всех видов чувствительности в пораженных конечностях [28].

Для МЛТ используются различные варианты сочетания магнитных полей и лазерных воздействий. Наиболее часто сочетают постоянное магнитное поле с непрерывным или импульсным низкоинтенсивным лазерным излучением в красной и инфракрасной областях спектра [24, 25]. Отмечен положительный эффект МЛТ у пациентов с наличием ангиоспазма или склонности к повышению тонуса сосудов [27]. Также есть работы, подтверждающие положительный эффект МЛТ у пациентов с СД на цифры гликемии и другие метаболические показатели [28].

Целью данного исследования было изучение эффективности сочетанного медикаментозного и немедикаментозного лечения у пациентов с СД на ранних стадиях ДН с использованием МЛТ.

Материалы и методы исследования

Лечебные мероприятия проводились на базе реабилитационного комплекса ФГБУ НМИЦ РК МЗ РФ (с. Юдино Московской области). В исследовании участвовали 85 пациентов с СД 2 типа (18 мужчин и 67 женщин, средний возраст составил 49–50 лет).

Критерии включения в исследование: пациенты с СД 2 типа в возрасте 20–65 лет с осложненным течением заболевания (диабетическая периферическая ангиопатия и диабетическая нейропатия) после достижения целевых уровней гликемии.

Критерии исключения: возраст старше 65 лет, уровень $HbA_{1c} \geqslant 12\%$, острые осложнения сахарного диабета (кома, прекома) в анамнезе, множественные осложнения СД с функциональной недостаточностью органов и систем (хроническая болезнь почек С3 А стадия, диабетическая ретинопатия пролиферативная и препролиферативная стадии, синдром диабетической стопы III–IV степени).

Всем пациентам группы лечения проводилась МЛТ с использованием инфракрасного низкоэнергетического лазерного излучения в импульсном режиме (импульсная мощность 4–6 Вт в импульсе, частота 80 Гц) и постоянного магнитного поля индукцией 30 мТл на 6–8 полей: подколенные ямки, медиальную поверхность голеностопных суставов, икроножные мышцы, болевые точки в области стоп по 2–3 мин на одно поле, до 20 мин

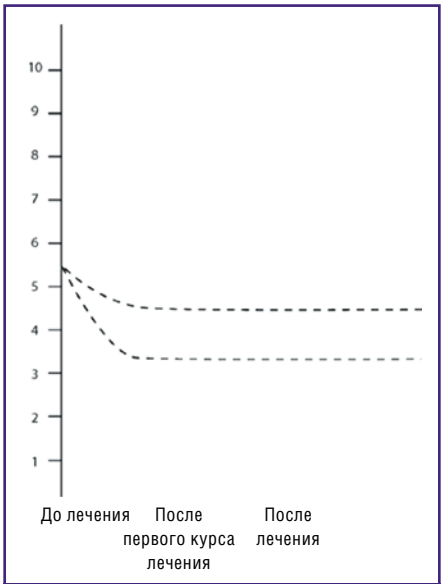


Рис. **Динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ, баллы (верхняя кривая отражает изменения показателя в группе контроля, нижняя — в группе лечения)**

на процедуру, курс включал 10 процедур.

В группу контроля вошли пациенты с СД 2 типа (n = 7), сопоставимые по полу и возрасту с опытной группой. В группе контроля пациенты получали базовую медикаментозную терапию без назначения физиотерапевтических методов лечения. Пациентам в обеих группах назначалась и корректировалась сахароснижающая терапия в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [1].

Параметрами оценки эффективности проводимого лечения являлась динамика болевого синдрома (исследовалась по шкале ВАШ), а также показатели функциональных тестов на чувствительность (тактильная с помощью монофиламента силой воздействия 10 г, термическая с помощью прибора тип-терм, вибрационная — с помощью камертона частотой колебаний 128 Гц, болевая — с помощью притупленной иглы, оценка моторной чувствительности проводилась с помощью определения ахиллова и коленного рефлексов).

Всем пациентам было предложено ответить на опросник DN4, предназначенный для диагностики и дифференциальной диагностики нейропатической боли. Также исследовались биохимические показатели крови (общий белок, белковые фракции, холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, индекс

Таблица 2

Динамика показателей липидного спектра под влиянием терапии в основной группе лечения

Показатели липидного спектра (ммоль/л)	До лечения	После лечения	p
Общий холестерин (ХС)	4,6 ± 0,19	4,13 ± 0,27	< 0,05
ХС-ЛПВП	0,98 ± 0,11	1,65 ± 0,12	< 0,05
ХС-ЛПНП	3,26 ± 0,22	1,96 ± 0,36	< 0,01
ХС-ЛПОНП	0,46 ± 0,04	0,6 ± 0,47	–
Триглицериды	1,02 ± 0,08	1,16 ± 0,1	–
Индекс атерогенности	3,69 ± 0,31	1,61 ± 0,3	< 0,01

атерогенности, АЛТ, АСТ, глюкоза натощак и через два часа после завтрака, гликемический профиль, гликированный гемоглобин, кальций, натрий, калий, неорганический фосфор, магний). Пациенты были обследованы исходно и в динамике, после завершения курса лечения, через 3, 6 и 12 мес.

Данные анамнеза, физикального обследования, клинического статуса, опросников, результаты проводимых лабораторных исследований заносили в индивидуальные регистрационные карты. Перед началом исследования все пациенты подписывали информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 с использованием параметрического и непараметрического анализа данных. За уровень статистической значимости был принят показатель $p < 0,05$.

Результаты исследования

Основные характеристики пациентов группы лечения и контрольной группы представлены в табл. 1.

На фоне курса МЛТ у пациентов группы лечения отмечалось уменьшение выраженности болевых ощущений по ВАШ в сравнении с исходными показателями: до лечения 5,4 ± 0,8 балла, после лечения эта цифра составила 3,2 ± 0,5 балла ($p < 0,05$). Эффект был достигнут после первого курса физиотерапевтических процедур и носил стабильный характер. В группе контроля также отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ, однако изменения не были статистически значимыми — 5,4 ± 0,8 и 4,2 ± 0,43 соответственно (рис.).

При оценке разных видов чувствительности (вибрационной, моторной, болевой, тактильной) и динамики болевых ощущений на фоне лечения следует констатировать хороший и устойчивый лечебный эффект. Кроме того, не было отмечено ухудшения после прекращения лечения.

К значимым клиническим симптомам, которые удалось купировать уже после нескольких процедур МЛТ, можно отнести уменьшение боли, исчезновение отечности и дискомфорта (парестезий, зябкости), изменение окраски кожных покровов (гиперемии).

На фоне сахароснижающей терапии цифры гликированного гемоглобина оставались в пределах целевых значений. Кроме сахароснижающих средств пациенты принимали гиполипидемические препараты.

Как видно из табл. 2, отмечалась тенденция к снижению значений показателей липидограммы, индекса атерогенности (< 0,01).

Дискуссия

Выбор использованного метода был обусловлен имеющимися данными о патогенетической направленности, эффективности и безопасности магнитного поля и лазерного излучения. Согласно клиническим рекомендациям Американской академии неврологов (American Academy of Neurology, AAN), Американской ассоциации нейромышечной и электродиагностической медицины (The American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, AANEM) и Американской академии физической медицины и реабилитации (American Academy of Physical medicine and Rehabilitation, AAPR) 2011 г., физиотерапевтические методы лечения могут быть рекомендованы в качестве немедикаментозной терапии ДН, пусть и не рассматриваются в числе основных [16].

Проведенное исследование по эффективности метода МЛТ на фоне стандартной медикаментозной терапии позволяет достичь стабильного клинического эффекта у 85%. В то же время в контрольной группе,

где не проводилась МЛТ, уменьшение болей не носило достоверного характера. Данные были зафиксированы при клиническом исследовании всех видов чувствительности и подтверждены оценкой болевого синдрома по шкале ВАШ.

В ходе изучения состояния уровня липидов выявлена определенная положительная динамика и тенденция к нормализации липидного профиля. Гликемический контроль, будучи удовлетворительным исходно, оставался в пределах целевых значений.

У ряда больных (15%) удалось снизить дозу миорелаксантов центрального действия, а 10% пациентов отказались от постоянного приема нестероидных противовоспалительных средств. Практически все пациенты, участвовавшие в исследовании, отметили хорошую переносимость курса физиотерапевтических процедур и выразили желание к прохождению повторного курса лечения с включением немедикаментозных методов.

Таким образом, можно сделать вывод о положительном клиническом эффекте МЛТ на клинические проявления ДН (боль, снижение чувствительности) на фоне стандартной сахароснижающей терапии.

Выводы

1. Применение курса МЛТ у пациентов с ДН на фоне СД 2 типа ассоциируется с уменьшением выраженности болевого синдрома, улучшением тактильной, температурной, моторной и болевой чувствительности.
2. Отмечена положительная динамика показателей липидного спектра крови у пациентов с СД 2 типа на фоне применения МЛТ.
3. Наблюдается хорошая переносимость курса МЛТ у больных СД 2 типа.
4. Требуется дальнейшее изучение влияния преформированных физических факторов на патогенез ДН и клиническое течение симптомов ДН, что позволит усовершенствовать методы физиотерапевтического лечения и получить более полные и достоверные данные для разработки соответствующих рекомендаций. ■

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (вып. 8) / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. М., 2017.
2. *Каширина Е. Ж.* Профилактика инвалидности и медико-социальная реабилитация инвалидов вследствие сахарного диабета вреди взрослого населения. Автореферат дисс. к.м.н. 2016, Новокузнецк.
3. *Аметов А. С., Черникова Н. А.* Современные аспекты лечения диабетической полинейропатии // Медицинский совет. 2016. С. 54–57.
4. *Садырин А. В., Карпова М. И., Долганова М. В.* Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения // РМЖ. 2016. № 1. С. 47–50.
5. *Rundo A. I.* Some Modern Aspects of Etiology and Pathogenesis of Diabetic Foot Syndrome // Novosti Khirurgii. 2015, Jan-Feb; vol. 23 (1): 97–104.
6. От молекулярных механизмов до неврологических последствий гипергликемичской памяти. VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием «Современные технологии в эндокринологии» // Медицинский форум. 2012, с. 49–52.
7. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // Diabetes. 2005; 54: 1615–1625.
8. *Dyck P. J., Clark V. M., Overland C. J., Davies J. L.* et al. Impaired Glycemia and Diabetic Polyneuropathy // Diabetes Care. 2012, Mar; 35 (3): 584–591.
9. *Javed, S., Petropoulos I. N.* Treatment of painful diabetic neuropathy. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2015; vol. 6 (11), 15–28.
10. *Mustapa A., Justine M., Mustafah N. M., Jamil N., Manaf H.* Postural control and gait performance in the diabetic peripheral neuropathy: a systemic review. Hindawi Publishing Corp. // Biomed Research International. 2016; 1–14.
11. *Левит Ш., Филиппов Д., Горелышев А.* Сахарный диабет 2-го типа: время изменить концепцию // Сахарный диабет. 2013, № 1, с. 91–102.
12. *Martin C. L., Albers J., Herman W. H.* et al. DCCT/EDIC Research Group Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion // Diabetes Care. 2006; 29: 340–344.
13. *King P., Peacock I., Donnelly R.* The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes, 1999 Blackwell Science Ltd // Br J Clin Pharmacol. 48, 643–648.
14. *Marshall J. G.* The impact of the hospital library on clinical decision making: the Rochester study // Bull Med Libr Assoc. 1992 Apr; 80 (2): 169–178.
15. *Azad N., Emanuele N. V., Abraira C.* et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA Cooperative Study on Type II Diabetes Mellitus (VA CSDM) // J Diabetes Compl. 1999; 13: 307.
16. *Гурьева И. В., Давыдов О. С.* Невропатическая боль при сахарном диабете: причины, диагностика и обзор международных рекомендаций и алгоритмов лечения // Consilium Medicum. 2013. Т. 5, № 4, с. 14–20.
17. *Аметов А. С., Строков И. А., Самигуллин Р.* Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии // РМЖ. 2005. Т. 13. № 6. С. 339–343.
18. *Марченкова Л. А., Бадалов Н. Г., Герасименко М. Ю., Мартынова Е. В.* Современные возможности и перспективы физиотерапевтических и бальнеологических методов в лечении и реабилитации пациентов с диабетической нейропатией // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016, т. 15, № 6, с. 322–327.
19. *Красильников А. В.* Опыт немедикаментозной коррекции диабетической кардионейропатии // Вестник СВФУ. 2014, т. 11, № 6, с. 151–155.
20. Применение магнитотерапии в лечебно-профилактических и реабилитационных программах. Клинические рекомендации/Под. ред. д. м. н., проф. М. Ю. Герасименко. М., 2015.
21. *Cimbiz A., Bayazit V., Hallaceli H., Cavlak C.* The effect of combined therapy (spa and physical therapy) on pain in various chronic diseases // Complementary Therapies in Medicine. 2005; 13; 244–250.
22. *Волотовская А. В., Козловская Л. Е.* Физические факторы в лечении сахарного диабета и его осложнений. Учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО, 2011.
23. *Малков А. Б.* Современные подходы к профилактике диабетической полинейропатии // Лечебное дело. 2013, № 1, 29.
24. *Yamany A. A., Sayed H. M.* Effect of low laser therapy on neurovascular function of diabetic peripheral neuropathy // Journal of Advanced Research. 2012; № 3; 21–28.
25. *Kumar S., Mariya, A. G., Hande H. M., Vidyasagar S., Rao K., Rajagopal K. V.* Efficacy of low laser therapy on painful diabetic peripheral neuropathy // Laser Therapy. 2015; 24: 3, 195–200.
26. *Pieber K., Herceg M., Paternostro-Sluga T.* Electrotherapy for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a review // Journal of Rehabil Met. 2010, 42, 289–295.
27. Применение магнитотерапии в лечебно-профилактических и реабилитационных программах. Клинические рекомендации / Под ред. д. м. н., проф. М. Ю. Герасименко. М., 2015
28. *Schmid-Schonbein H., Ziege S., Grebe R.* et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations // Int. J. Microcirc. 1997. V. 17. p. 346–359.

Заболеваемость детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, с развившейся бронхолегочной дисплазией

М. П. Яковенко[1]
Е. И. Клещенко, *доктор медицинских наук, профессор*
Д. А. Каюмова, *кандидат медицинских наук*

ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, *Краснодар*

Резюме. Оценено психомоторное развитие и заболеваемость острыми респираторными заболеваниями на первом году жизни детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, перенесших неонатальную реанимацию, с развившейся бронхолегочной дисплазией. Установлено, что в первые месяцы жизни восстановление и реабилитация детей с развившейся бронхолегочной дисплазией происходит длительнее.
Ключевые слова: недоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, нейротрактография, психомоторное развитие, острые респираторные заболевания.

Abstract. The article estimates psychomotor development and rate of morbidity with acute respiratory diseases at the first year of life in children born with low and extremely low body mass who were exposed to neonatal reanimation, with developed bronchopulmonary dysplasia. It was defined that in the first months of life recovery and rehabilitation of children with developed bronchopulmonary dysplasia takes longer time.
Keywords: premature newborns, bronchopulmonary dysplasia, neurotractography, psychomotor development, acute respiratory infections.

Одной из значимых причин заболеваемости и смертности новорожденных детей в мире является недоношенность [1]. Новейшие медицинские технологии увеличили выживаемость глубоко недоношенных новорожденных детей. Однако выжившие новорожденные дети, рожденные с низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ), входят в группу наибольшего риска развития неврологического дефицита и инвалидности [2].

С морфофункциональной незрелостью всех органов и систем у глубоко недоношенных новорожденных связаны разнообразные патологические состояния. Особое место занимают респираторные расстройства. Одним из распространенных респираторных заболеваний является бронхолегочная дисплазия (БЛД) [3]. У детей с развившейся БЛД отмечаются высокая заболеваемость острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в первые два года жизни, а также повторные госпитализации из-за легочной патологии [4]. Также этому способствует незрелость интерфероновой системы у данного контингента детей [5]. Назначение препарата Виферон® (интерферон альфа-2β с антиоксидантами (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота)) увеличивает фагоцитарную активность макрофагов и повышает специфическую цитотоксичность лимфоцитов к клеткам-мишеням, что способствует снижению частоты и уменьшению тяжести клинических проявлений интеркуррентных заболеваний [6].

Благодаря модернизации методов реанимации и интенсивной терапии глубоко недоношенных новорожденных, снизилась тяжесть респираторного дистресс-синдрома и частота развития БЛД, но тяжесть и частота развития неврологических осложнений остаются высокими [7].

При этом у недоношенных новорожденных, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, отмечается большая нейропластичность головного мозга [8, 9]. В связи с этим огромное значение в определении тактики лечения, реабилитации и прогнозирования исходов у детей имеет своевременная диагностика церебральных нарушений [10].

[1] Контактная информация: mastura89@rambler.ru

Таблица 1

Состояние новорожденных при рождении

Фактор анамнеза		I группа (n = 22), %	II группа (n = 39), %	t-критерий
Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты	0–3 балла	54,6%	48,7%	0,43 (p > 0,05)
	4–6 баллов	45,4%	51,3%	0,43 (p > 0,05)
	Более 7 баллов	0	0	0
Оценка по шкале Апгар в конце пятой минуты	0–3 балла	31,8%	23,1%	0,72 (p > 0,05)
	4–6 баллов	50,0%	21,3%	0,09 (p > 0,05)
	7 баллов и более	18,2%	25,6%	0,68 (p > 0,05)
Тяжесть состояния при рождении	Крайне тяжелое	72,7%	58,9%	1,1 (p > 0,05)
	Тяжелое	27,3%	51,1%	1,1 (p > 0,05)
	Средней степени тяжести	0	0	0
Оценка дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана через 3–5 часов	Стадия I	0	23,1%	3,42 (p < 0,05)
	Стадия II	31,8%	51,3%	1,50 (p > 0,05)
	Стадия III	68,2%	25,6%	3,45 (p < 0,05)

Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовался t-критерий Стьюдента.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в наши дни играет огромную роль в диагностике заболеваний головного мозга [11]. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография, трактография, это молодая методика, позволяющая неинвазивно узнать структурное состояние проводящих путей мозга. Для оценки результатов трактографии учитывают значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и фракционной анизотропии (ФА) [12].

Целью настоящего исследования было оценить психомоторное развитие и заболеваемость острыми респираторными заболеваниями на первом году жизни детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, перенесших неонатальную реанимацию, с развившейся бронхолегочной дисплазией.

Рис. **Данные нейросонографии в скорригированном возрасте 38–39 недель**

Материалы и методы исследования

Данное исследование проходило на базе Краевого перинатального центра города Краснодара в 2015–2017 гг. В данное исследование вошел 61 недоношенный ребенок, перенесший неонатальную реанимацию. Критериями включения в данное исследование явились: вес при рождении менее полутора килограммов, срок гестации менее 32 недель, наличие перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы средней степени тяжести, сохраняющиеся изменения при проведении нейросонографии (НСГ) в скорригированном возрасте 38–40 недель. Критериями исключения из исследования явились: наличие генерализованной внутриутробной инфекции, воспалительных заболеваний головного мозга, пороков развития головного мозга, врожденной гидроцефалии. Было сформировано две группы: I — 22 ребенка с развившейся бронхолегочной дисплазией, II — 39 детей без бронхолегочной дисплазии. На этапе отделения выхаживания новорожденных детей оценивалось наличие предродовой профилактики респираторного дистресс-синдрома, длительность нахождения на искусственной вентиляции легких, кислородзависимость, тяжесть и ведущие симптомы перинатального поражения центральной нервной системы, данные НСГ, данные МРТ стандартных режимов и режима DTI. Магнитно-резонансная томография проводилась при стабилизации состояния в скорригированном возрасте 38–40 недель в стандартных неонатальных режимах и диффузионно-тензорном режиме. При оценке результатов трактографии областью интереса явилось заднее бедро внутренней капсулы в правом и левом полушарии головного мозга.

Дети находились под наблюдением до скорригированного возраста 12 месяцев. Визиты были ежемесячны. При развитии каждого эпизода ОРЗ к базисной терапии всем детям назначался интерферон альфа-2β с антиоксидантами (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) (Виферон®) по схеме — с первого дня заболевания Виферон®, суппозитории ректальные 500000 МЕ 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов в течение 5 дней, далее в дозе 150000 МЕ 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов в течение 5 дней [13]. Для оценки эффективности терапии препаратом Виферон® также были ретроспективно проанализированы амбулаторные карты 20 недоношенных новорожденных, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями нервной системы, перенесших неонатальную реанимацию, с развившейся бронхолегочной дисплазией, которым не проводилась нейротрактография, у которых при развитии каждого эпизода ОРЗ назначалась лишь базис-

Таблица 2

Количество баллов по шкале INFANIB в скорригированном возрасте 40 недель, 1, 3, 6 и 12 месяцев

Возраст	I группа	II группа	t-критерий
40 недель	57,4 ± 1,25	59,3 ± 1,11	1,50 (p > 0,05)
1 месяц	59,9 ± 1,17	64,1 ± 0,75	3,2 (p < 0,05)
3 месяца	61,5 ± 0,98	66,1 ± 0,37	4,39 (p < 0,05)
6 месяцев	70,8 ± 0,6	73,1 ± 0,3	3,43 (p < 0,05)
12 месяцев	82,4 ± 0,29	82,5 ± 0,12	0,24 (p > 0,05)

Таблица 3

Заболеваемость острыми респираторными заболеваниями у детей на первом году жизни

Фактор анамнеза	I группа (n = 22), %	II группа (n = 39), %	III группа (n = 20), %
Острые респираторные заболевания			
Отсутствовали	0	7,7%	0
Менее 3 раз за год	27,3*	69,2*	15,0***
4 и более раз за год	72,7*	20,5*,	85,0***

*Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовался t-критерий Стьюдента. * Достоверные различия показателей I и II группы (p < 0,05). ** Достоверные различия показателей I и III группы (p < 0,05). *** Достоверные различия показателей II и III группы (p < 0,05).*

ная терапия (III группа). На протяжении первого года жизни оценивалась заболеваемость ОРЗ, необходимость назначения антибактериальных препаратов при ОРЗ, а также частота госпитализаций в связи с осложнениями острых респираторных заболеваний. Психомоторное развитие оценивалось при скорригированном возрасте 40 недель и 1, 3, 6, 12 месяцев, для этого использовалась шкала Infant Neurological International Battery (INFANIB).

Перед началом исследования все родители подписывали информированное согласие и получали информационный листок с подробным описанием исследования.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием параметрических статистических методов. Для оценки достоверности различий между группами сравнения рассчитывался t-критерий Стьюдента при сравнении относительных величин. Различия оценивались как достоверные начиная со значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Между группами сравнения достоверных различий по гестационному возрасту при рождении и полу не было выявлено. Родоразрешение в группах сравнения в большинстве случаев было экстренным, дородовая профилактика респираторного дистресс-синдрома проводилась лишь каждому четвертому ребенку из первой группы (дети с развившейся БЛД) и каждому третьему из второй группы (дети без развившейся БЛД), при этом достоверных различий в проведении дородовой профилактики респираторного дистресс-синдрома не было выявлено (t-критерий 1,55, $p > 0,05$). Состояние новорожденных детей при рождении представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, все дети испытали гипоксию. После проведения первичной реанимации состояние большей части детей улучшилось, но было расценено как тяжелое. По шкале Сильвермана через 3–5 часов после рождения у детей из первой группы достоверно чаще отмечалась III стадия дыхательной недостаточности. Всем детям из первой группы потребовалась респираторная поддержка, причем длительность кислородзависимости превышала 28 дней, что способствовало развитию БЛД.

У всех новорожденных детей диагностировано перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы. Данные нейросонографии в скорригированном возрасте 38–39 недель представлены на рис. По данным нейросонографии внутрижелудочковые кровоизлияния I–II степени диагностированы у детей из первой группы достоверно чаще (t-критерий 2,26, $p < 0,05$), при этом у всех детей сохранялась перивентрикулярная ишемия.

В скорригированном возрасте 38–39 недель детям проводилась магнитно-резонансная томография. В стандартных режимах у всех детей диагностирована незрелость структур головного мозга, в режиме трактографии достоверной разницы в значениях фракционной анизотропии и измеряемого коэффициента диффузии не выявлено.

В неонатальном периоде в группах сравнения с одинаковой частотой встречались анемия, некротический энтероколит, неонатальная желтуха, однако врожденная пневмония достоверно чаще диагностировалась у детей из первой группы (с развившейся БЛД) (t-критерий 4,8, $p > 0,05$). По данным ультразвукового исследования сердца визуализировалось открытое овальное окно у всех детей из обеих групп. Открытый артериальный проток выявлялся достоверно чаще у детей из первой группы (с развившейся БЛД) (t-критерий 3,43, $p < 0,05$)

Психомоторное развитие оценивалось на протяжении первого года жизни в скорригированном возрасте 40 недель, 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Перед выпиской из отделения выхаживания достоверной разницы в неврологическом статусе среди детей обеих групп не выявлено. У всех детей отмечались диффузная мышечная гипотония, быстрая истощаемость мезенцефальных и миеленцефальных рефлексов, признаки синдрома вегето-висцеральной дисфункции (мраморность кожных покровов, срыгивания два-три раза

Таблица 4

Течение острых респираторных заболеваний на первом году жизни

Фактор анамнеза	I группа (n = 22)	II группа (n = 39)	III группа (n = 20)
Частота заболеваний острыми респираторными заболеваниями на 1000 осмотренных	4364	2356	4550
Назначение противовирусной терапии интерферона альфа-2β с антиоксидантами (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота)	100%	100%	0%
Необходимость антибактериальной терапии	14,6%**	12,1%***	42,9%**, ***
Стационарное лечение в связи с осложнением острого респираторного заболевания	6,3%**	5,5%***	27,5%**, ***

*Примечание. Для сравнения групп и вычисления p использовался t-критерий Стьюдента. * Отсутствие достоверных различий показателей I и II группы (p > 0,05). ** Достоверные различия показателей I и III группы (p < 0,05). *** Достоверные различия показателей II и III группы (p < 0,05).*

в день через 5–10 минут). При этом, несмотря на отсутствие повреждения кортикоспинального тракта по данным нейротрактографии, в раннем и позднем восстановительном периоде перинатального поражения головного мозга у детей из первой группы (с развившейся БЛД) восстановление и реабилитация происходили медленнее. По шкале INFANIB все дети в скорригированном возрасте 12 месяцев набрали баллы, соответствующие норме (табл. 2).

Заболеваемость детей ОРЗ на первом году жизни отражена в табл. 3.

Все дети из первой группы (с развившейся БЛД) и третьей группы (группа сравнения, детям не проводилась нейротрактография, с развившейся БЛД) достоверно чаще болели, по сравнению с детьми из второй группы (без развившейся БЛД). Также среди детей из первой и третьих групп не было детей, не болевших ОРЗ на протяжении первого года ни разу, среди детей из второй группы три ребенка не перенесли ни одного ОРЗ на протяжении первого года жизни.

Особенности течения острого респираторного заболевания, необходимость антибактериальной терапии и госпитализаций с осложнениями ОРЗ представлены в табл. 4.

Острые респираторные заболевания почти в два раза чаще развивались у детей из первой группы (с развившейся БЛД) и третьей группы (группа сравнения, дети с БЛД, которым не проводилась нейротрактография) в сравнении с детьми из второй группы (дети без БЛД). Детям из первой группы (с развившейся БЛД) и из второй группы (без БЛД) при каждом эпизоде развития ОРЗ в первые сутки назначался интерферон альфа-2β с антиоксидантами (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) Виферон®, суппозитории ректальные 500000 МЕ 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов в течение 5 дней, далее в дозе 150000 МЕ 2 раза в сутки, с интервалом 12 часов в течение 5 дней [13]. Большему количеству детей из первых двух групп не требовалась дополнительная госпитализация и назначение антибактериальных препаратов, несмотря на неблагоприятный преморбидный фон. Достоверной разницы не было выявлено среди детей из первой и второй групп в частоте госпитализаций и назначении антибактериальных препаратов, несмотря на превалирование детей с легочной патологией в первой группе. При этом частота госпитализаций и необходимость назначения антибактериальных препаратов в связи с осложнениями ОРЗ достоверно чаще выявлена у детей из третьей группы (группа сравнения, дети с БЛД, которым не назначался к базисной терапии ОРЗ интерферон альфа-2β с антиоксидантами (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота).

Заключение

Таким образом, у детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением нервной системы, с развившейся бронхолегочной дисплазией, но при отсутствии нарушений миелинизации в обоих полушариях в заднем бедре внутренней сумки по данным трактографии, возможна полная компенсация неврологических нарушений к скорригированному возрасту 12 месяцев. При длительной кислородзависимости, развившейся бронхолегочной дисплазии восстановление и реабилитация происходят длительнее, также на первом году эти дети чаще болеют острыми респиратор-

ными заболеваниями, в сравнении с детьми без бронхолегочной дисплазии. Несмотря на наличие БЛД, включение препарата Виферон® (интерферон альфа-2β с антиоксидантами (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота)) в программу лечения каждого эпизода ОРЗ приводит к тому, что не наблюдается достоверных различий с группой детей без БЛД в длительности ОРЗ, в необходимости назначения антибактериальных препаратов и частоте госпитализаций с осложнениями ОРЗ. ■

Литература

1. *Володин Н. Н.* Неонатология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 896 с.
2. *Байбарина Е. Н., Филиппов О. С., Гусева Е. В.* Итоги развития службы родовспоможения в Российской Федерации и мероприятия по ее совершенствованию // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14: 4–8.
3. *Овсянников Д. Ю., Струтынская А. Д., Карнаушкина М. А., Кантемирова М. Г.* Артериальная гипертензия у детей с бронхолегочной дисплазией // Педиатрия. 2017; 1: 117–122.
4. *Федорова Л. А.* Особенности психомоторного развития и методы реабилитации недоношенных детей после выписки // Вестник современной клинической медицины. 2014. 7 (6): 62–63.
5. *Давыдова И. В., Дегтярева Е. А., Кешишян Е. С., Романенко К. В.* и др. Клинические исходы госпитализаций недоношенных детей (гестационный возраст 33–35 недель) с инфекциями нижних дыхательных путей, ассоциированными и неассоциировнными с респираторно-синцитиальными вирусом, в международном исследовании PONI // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2017; 96 (4): 8–15. DOI: 10.24110/0031–403 X-2017–96–4-8–15.
6. *Гладких Р. А., Молочный В. П., Малиновская В. В., Полеско И. В., Обухова Г. Г.* Динамика содержания цитокинов и неоптерина у детей раннего возраста с острыми респираторными заболеваниями на фоне использования рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2017; 96 (4): 16–21. DOI: 10.24110/0031–403 X-2017–96–4-16–21
7. *Морозова Е. А., Прусаков В. Ф., Белоусова М. В.* и др. Современные проблемы перинатальной неврологии // Практическая медицина. 2012; 2: 57–60.
8. *Гусева Е. И., Коновалова А. Н., Скворцовой В. И., Гехт А. Б.* Неврология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1040 с.
9. *Тебердиева С. О., Ушакова Л. В., Филиппова Е. А.* и др. Диагностическая значимость методов нейровизуализации у новорожденных детей с пороками развития внутренних органов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (1): 47–52. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–1-47–52.
10. *Dudink J., Counsell S., Lequin M., Govaert P.* DTI reveals network injury in perinatal stroke // Archives of Disease in Childhood — Fetal and Neonatal Edition. 2011; 97 (50: 362–364.
11. *Müller H., Unrath A., Huppertz H., Ludolph A., Kassubek J.* Neuroanatomical patterns of cerebral white matter involvement in different motor neuron diseases as studied by diffusion tensor imaging analysis // Amyotrophic Lateral Sclerosis. 2012; 13 (3): 254–264.
12. *Abdelsalam E., Gomaa M., Elsorougy L.* Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia — Initial experience // The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2014; 45 (4): 1241–1247.
13. *Чеботарева Т. А., Заплатников А. Л., Захарова И. Н., Выжлова Е. Н.* Современные возможности интерферонотерапии гриппа и острых респираторных инфекций у детей // Детские инфекции. 2013; 12 (2): 35–38.

Острые респираторные вирусные инфекции у детей: проблемы полипрагмазии

Т. А. Бокова, *доктор медицинских наук, профессор*
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, *Москва*

Резюме. В статье рассматриваются вопросы полипрагмазии в терапии острых респираторных вирусных заболеваний у детей, современные подходы к диагностике и лекарственной терапии.
Ключевые слова: респираторные инфекции, вирусные заболевания, дети.

Abstract. The article considers the issues of polypharmacy in the therapy of acute respiratory viral diseases in children, current approaches to diagnosis and drug therapy.
Keywords: respiratory infections, viral diseases, children.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — это группа инфекционных заболеваний респираторного тракта вирусной природы со сходными эпидемиологическими, патогенетическими и клиническими характеристиками. В настоящее время ОРВИ не только занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости населения, но и являются наиболее распространенной группой заболеваний в педиатрической практике. Так, дети в возрасте до 5 лет переносят в среднем по 5–6 эпизодов ОРВИ в год, причем у тех, кто посещает детские дошкольные учреждения, заболеваемость выше, чем у неорганизованных. До 2/3 всех случаев ОРВИ регистрируются у детей из группы часто болеющих (ЧБД) [1].

Все возбудители ОРВИ передаются от больного человека воздушно-капельным, реже — контактно-бытовым путем и обладают высокой контагиозностью. Характерна сезонность: заболеваемость ОРВИ наиболее высока в осенне-зимний период (с октября по март), ее спад неизменно регистрируется в летние месяцы. Основными возбудителями являются вирусы гриппа (типов А, В, С), парагриппа (четырех типов), аденовирусы (> 40 серотипов), респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), энтеро- и риновирусы (> 110 серотипов), реже — коронавирусы, метапневмовирус, бокавирус. Нередко в патологическом процессе участвуют два и более возбудителей, растет частота герпесассоциированных инфекций (ассоциация с вирусом простого герпеса 6-го типа, Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом) [2]. Данный факт имеет важное прогностическое значение, так как известно, что герпесвирусы могут длительно бессимптомно циркулировать в организме человека с нормальной иммунной системой, а при иммуносупрессии способствовать развитию тяжелых осложнений, вплоть до угрожающих жизни генерализованных инфекций.

Клинически ОРВИ у детей может протекать в виде ринита, риноконъюнктивита, отита, назофарингита, ларингита, трахеита. Выраженность общих (вялость, недомогание, лихорадка, головная боль и др.) и местных (гиперемия слизистой носо- и ротоглотки, боль в горле, кашель, чихание, насморк и др.) симптомов может быть различной и зависит от вида возбудителя (определенные вирусы имеют тропность к определенным отделам респираторного тракта), а также от индивидуальных особенностей детского организма. Частые инфекции способствуют аллергизации организма, нарушению функции иммунной системы, отрицательно влияют на физическое и психомоторное развитие ребенка, способствуют хронизации воспалительного процесса со стороны ЛОР-органов и бронхолегочной системы. Нередко ОРВИ осложняются присоединением бактериальной инфекции и обострением хронических заболеваний сердца, почек, суставов.

После перенесенной инфекции у детей не формируется стойкого иммунитета и перекрестной защитной реакции к другим типам респираторных вирусов.

ОРВИ является наиболее частой причиной проведения различных манипуляций и применения лекарственных средств, чаще всего ненужных и нередко с недоказанным действием. Без веских на то оснований проводятся, порой неоднократно, рентгенологические исследования, многочисленные заборы крови, назначаются антибактериальные средства и пр. Комплексная терапия может включать

Контактная информация:
bta2304@mail.ru

до 5–6, а в ряде случаев и более препаратов этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. Возрастающая лекарственная нагрузка ведет к нежелательным последствиям в виде повышенного риска лекарственного взаимодействия и развитию побочных эффектов, в связи с чем проблема полипрагмазии (от лат. «poly» — много и греч «pragma» — предмет, вещь), под которой подразумевается одновременное (нередко неоправданное) назначение больному множества лекарственных средств, при данной патологии является чрезвычайно актуальной [3, 4].

Важно помнить, что, несмотря на широкую эпидемиологическую палитру ОРВИ, лабораторные методы диагностики направлены в первую очередь на выявление вторичных очагов бактериальной инфекции, не определяемых клиническими методами. Согласно Клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией [5], не рекомендовано рутинное вирусологическое и/или бактериологическое обследование всех пациентов, так как это не влияет на выбор тактики лечения. Исключение составляют экспресс-тест на грипп у высоколихорадящих детей и экспресс-тест на стрептококк при подозрении на острый стрептококковый тонзиллит. Проводить клинический анализ мочи для исключения инфекции мочевых путей рекомендуется у всех лихорадящих детей без катаральных явлений, особенно это касается детей младшей возрастной группы. Клинический анализ крови необходимо выполнять при выраженных общих симптомах у детей с лихорадкой, так как повышение уровня маркеров бактериального воспаления является поводом для поиска очага бактериальной инфекции (пневмонии, острого среднего отита, инфекции мочевыводящих путей и пр.). Повторные клинические анализы крови и мочи необходимы только в случае выявления отклонений от нормы при первичном обследовании или при появлении новых симптомов, требующих диагностического поиска. Всем детям с симптомами назофарингита рекомендовано проведение отоскопии, которая наряду с аускультацией, перкуссией и пальпацией должна являться частью рутинного педиатрического осмотра каждого пациента с ОРВИ. При этом рентгенографию околоносовых пазух в остром периоде (первые 10–12 дней) проводить нецелесообразно, так как чаще всего она позволит выявить обусловленное вирусом воспаление придаточных пазух, которое самопроизвольно разрешается в течение 2 недель. Рентген органов грудной клетки не рекомендован для проведения каждому ребенку с симптомами ОРВИ. Показаниями для рентгенологического исследования могут являться наличие физикальных симптомов пневмонии, высокий уровень маркеров бактериального воспаления (повышение в общем анализе крови лейкоцитов более 15×10^9/л в сочетании с нейтрофилезом более 10×10^9/л, С-реактивного белка > 30 мг/л). Однако следует помнить, что выявление на рентгенограмме легких усиления бронхососудистого рисунка, расширения тени корней легких, повышения воздушности легочной ткани недостаточно для установления диагноза «пневмония» и не является показанием для антибактериальной терапии.

Согласно современной стратегии терапия ОРВИ должна решать несколько задач: предупреждение дальнейшего развития патологического процесса и его осложнений, а также снижение риска хронизации процесса. Ребенок при ОРВИ обычно наблюдается в амбулаторно-поликлинических условиях врачом-педиатром. В стационар госпитализируются больные с тяжелым течением заболевания или развитием осложнений, с тяжелой сопутствующей патологией (заболевания бронхолегочной системы, сердца, почек и пр.) независимо от формы тяжести ОРВИ, со стенозом гортани III–IV степени, дети первого года жизни, а также дети из закрытых учреждений и из семей с неблагоприятными социально-бытовыми условиями. Лечение должно быть своевременным и зависеть от ряда факторов: предполагаемой этиологии заболевания, клинической симптоматики, возраста пациента и состояния его преморбидного фона, фармакологических свойств назначаемых препаратов и их совместимости друг с другом, возможных побочных явлений и индивидуальной переносимости ребенка. Не рекомендуется использование системных антибиотиков для лечения неосложненных форм ОРВИ и гриппа, в т. ч. если заболевание сопровождается риносинуситом, конъюнктивитом, ларингитом, крупом, бронхитом, бронхообструктивным синдромом в первые 10–14 дней болезни. Показаниями для применения антибактериальных препаратов при ОРВИ могут являться наличие хронических очагов инфекции и бактериальных осложнений, а также тяжелое течение заболевания у детей раннего возраста. Этиотропная терапия рекомендована в первую очередь при гриппе А (в т. ч. H1N1) и В в первые 24–48 часов болезни, при этом препаратами выбора являются ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир или занамивир. Однако следует помнить, что на другие вирусы, не выделяющие нейраминидазы, эти препараты не действуют. При тяжелом и среднетяжелом течении ОРВИ возможно назначение интерферона и интерфероногенов, однако их эффект при легких формах может быть незначительным. Необходимо проводить симптоматическую (поддерживающую) терапию в виде адекватной гидратации, которая способствует разжижению секрета и облегчает его отхождение. Показано назначение коротким курсом (не более 5 дней) сосудосуживающих капель в нос (деконгестантов). Данные препараты не укорачивают длительность насморка, но облегчают симптомы заложенности носа и способствуют восстановлению функции слуховой трубы. У детей применяют фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин. С целью снижения температуры тела рекомендуется применение парацетамола или ибупрофена, при этом не показано в качестве жаропонижающих средств назначать ацетилсалициловую кислоту, метамизол натрия и нимесулид.

В последние годы большое внимание уделяется изучению эффективности препаратов с комбинированным противовирусным и иммуномодулирующим действием, что рассматривается как перспективное направление

в лечении вирусных инфекций. Одним из препаратов, который обладает благоприятным профилем безопасности и эффективности, а также позволяет снизить риск полипрагмазии, является синтетический аналог инозина (метаболита пуринового нуклеозида аденозина) — инозин пранобекс. Аденозин, состоящий из пуринового основания (аденина) и моносахарида (рибозы), является ключевой эндогенной молекулой, участвующей в регуляции иммунного ответа за счет активации четырех рецепторов, связанных с G-белком (A1, A2A, A2B и A3). Он способен ингибировать образование провоспалительных цитокинов, обладает антиоксидантной активностью и тормозит образование свободных радикалов [6]. Дезаминирование аденозина приводит к образованию инозина, который окисляется до мочевой кислоты — конечного продукта пуринового обмена и в течение 24–48 ч элиминируется из организма.

Инозин пранобекс (Изопринозин) по международной классификации лекарственных средств [13] относится к группе противовирусных препаратов для системного использования (код АТС J05 AX05), включен в фармакотерапевтическую группу иммуностимуляторов. Препарат восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает бластогенез в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию иммуноглобулина G, интерферонов, интерлейкинов (ИЛ-1 и ИЛ-2), снижает образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10), потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Механизм противовирусного действия препарата связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации, усилении подавленного вирусами синтеза мРНК лимфоцитов, что сопровождается угнетением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков [7–9]. Инозин пранобекс хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме крови после орального введения достигается через 1–2 ч [10].

Эффективность инозина пранобекса (Изопринозина) продемонстрирована в многоцентровом постмаркетинговом исследовании в рамках программы «Здоровый ребенок», проведенном в 2007 г. в 13 городах РФ с участием более 2,5 тыс. детей с ОРВИ [11]. Согласно результатам исследования, его применение у детей, включая лиц с неблагополучным преморбидным фоном (часто болеющих, пациентов с аллергозами, с хроническими инфекциями ЛОР-органов и респираторного тракта), способствовало сокращению продолжительности симптомов заболевания, в том числе температурной реакции, интоксикации и катаральных явлений. В другом исследовании было показано, что при использовании инозина пранобекса в лечении ОРВИ у детей из группы ЧБД сокращается длительность клинических симптомов интоксикации, достоверно уменьшается продолжительность катаральных симптомов, отмечается более быстрое исчезновение клинических симптомов ОРВИ и сокращение продолжительности стационарного лечения пациентов [12].

Инозин пранобекс (Изопринозин) в России рекомендован в виде таблеток детям с 3-летнего возраста (масса тела более 15–20 кг), им препарат назначается по 50 мг/кг/сут внутрь в 3–4 приема в течение всего острого периода болезни (обычно 5–14 дней, лечение необходимо продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2 дней уже при отсутствии симптомов) [14]. ■

Литература

1. *Heikkinen T., Järvinen A.* The common cold // Lancet. 2003; 361: 51–59.
2. *Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Минасян В. С., Тюркина С. И.* Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 4. С. 83–88.
3. *Краснова Е. И., Лоскутова С. А., Панасенко Л. М.* Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? // Лечащий Врач. 2014. № 10. С. 56–60.
4. *Руженцова Т. А.* Проблема полипрагмазии при лечении ОРВИ в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2016. № 6.
5. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (2015 г) http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi.pdf.
6. *Haskó G1, Linden J, Cronstein B, Pacher P.* Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. Nat Rev Drug Discov. 2008 Sep;7 (9):759–70. doi: 10.1038/nrd2638.
7. *Golebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A.* et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficiacy of inosine pranobex // Pol. Merkuriusc. Lek. 2005. Vol. 19. P. 379–382.
8. *Milano S., Dieli M., Millott S.* et al. Effect of isoprinosine on IL-2, IFN-gamma and IL-4 production in vivo and in vitro // Int. J. Immunopharmacol. 1991. Vol. 13 (7). P. 1013–1018.
9. *Земсков В. М.* Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов. Успехи современной биологии, 1989. Т. 107. Вып. 1. С. 69–78.
10. *Keplinger M. L., Kennedy G. L., Reyna M. S.* Two-year chronic oral toxicity study with Isoprinosine® in rhesus monkeys // Northbrook Industrial Bio-test Laboratories, Inc. Final Research Report. [NPL#X0126.NEU]. 1975. Part. III. Vol. I.
11. *Осидак Л. В., Образцова Е. В.* Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей // Лечащий Врач. 2012; 11: 1–4.
12. *Чудакова Т. К., Михайлова Е. В., Шведова Н. М.* Эффективность противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей // Вопросы практической педиатрии. 2015. Т. 10. № 1. С. 58–63.
13. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ), Классификация АТХ 2017: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/, доступ от 07.12.2017
14. Инструкция по применению препарата Изопринозин.

ISPR-RU-00439-DOK.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева».
За дополнительной информацией обращаться:
ООО «Тева»
Россия, 115054, город Москва, улица Валовая, дом 35
Тел.:+7.495.6442234, факс: +7.495.6442235
www.teva.ru
Реклама

Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени

С. Н. Мехтиев[1], *доктор медицинских наук, профессор*
О. А. Мехтиева, *кандидат медицинских наук*
***ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ,** Санкт-Петербург*

Резюме. Статья посвящена вопросам терапии синдрома перегрузки железом (СПЖ) при хронических заболеваниях печени (ХЗП). Рассмотрены роль железа и его метаболизм в организме человека, механизмы и диагностика СПЖ у пациента с ХЗП, особенности клинических проявлений нарушений обмена железа и способы лечения СПЖ.
Ключевые слова: синдром перегрузки железом, неалкогольная жировая болезнь печени, хронические заболевания печени.

Abstract. The article is dedicated to the issues of therapy of iron overload syndrome (IOS) in chronic hepatic diseases (CHD). Role of iron and its metabolism in human organism were considered, as well as the mechanisms and diagnostics of IOS in a patient with CHD, features of clinical manifestations of iron metabolism disorders and methods of IOS treatment.
Keywords: iron overload syndrome, non-alcoholic fat hepatic disease, chronic hepatic diseases.

На сегодняшний день синдром перегрузки железом (СПЖ) при хронических заболеваниях печени (ХЗП) недостаточно полно освещен в литературе и малоизвестен практикующему врачу. При этом СПЖ у данной категории больных часто является более тяжелым нарушением, нежели дефицит железа, и может приводить к необратимым последствиям [2, 5, 16].

В последние годы регистрируется высокая распространенность первичного СПЖ — наследственного гемохроматоза (НГ) в популяции (до 1:250 среди жителей Северной Европы, манифестные формы — 2:1000), а также обнаружены новые мутации в генах, регулирующих обмен железа [8, 18, 23]. Тогда как далеко не все клиницисты осведомлены, что вторичный СПЖ, возникающий при развитии ХЗП, в том числе при такой частой на сегодняшний день патологии, как неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), наблюдается почти у каждого третьего пациента (в 20–30% случаев). Нередко при этом, по данным некоторых авторов, у 36,7% больных ХЗП обнаруживаются мутантные гены в гетерозиготном состоянии (C282/N, H63D/N), которые сами по себе не приводят к развитию НГ, однако при возникновении патологии печени способствуют манифестации СПЖ [18, 28].

Результаты исследований свидетельствуют, что раннее обнаружение и лечение СПЖ у пациентов с ХЗП позволяет предотвратить прогрессирование заболевания печени до цирротической стадии и значительно уменьшает риск гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2, 4, 26, 31].

В этой связи необходимы новые подходы к диагностике, оценке клинической картины, лечению данного состояния и практическому специалисту актуально получение ответов на следующие вопросы:

1. Каковы роль железа и его метаболизм в организме человека?
2. Какие существуют механизмы СПЖ?
3. Как проводить диагностику СПЖ у пациента с ХЗП?
4. Каковы механизмы и особенности клинических проявлений нарушений обмена железа при НЖБП?
5. Какие существуют способы лечения СПЖ?

Роль железа и его метаболизм в организме человека

В литературе последних лет появились новые данные о метаболизме железа (Fe) в организме человека, в связи с открытием белков-регуляторов, участвующих в обмене этого микроэлемента [1, 17, 20].

Известно, что железо является важнейшим элементом, участвующим в метаболизме организмов, живущих в среде, богатой кислородом. Обладая выраженными окислительно-восстановительными свойствами, оно необходимо для транспорта кислорода гемоглобином, синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), работы митохондриальных ферментов. Как металл с переменной валентностью, железо в составе негемовых энзимов (каталазы, пероксидазы, цитохрома) нейтрализует активные формы кислорода. Однако увеличение пула Fe III может являться катализатором образования свободных радикалов и инициатором оксидативного стресса. С целью компенсации, в организме предусмотрены естественные антиоксиданты — хелаторы Fe III, к которым относятся мочевая кислота (МК), церулоплазмин, супероксиддисмутаза, ферритин, трансферрин.

У человека в норме содержится около 3–4 г железа (40–50 мг Fe/кг). Суточная потребность в этом элементе в пище составляет около 10 мг для мужчин и 20 мг для женщин детородного возраста. При этом всасывается лишь 1–2 мг и почти столько же теряется со слущиваемым эпителием желудочно-кишечного тракта, эпидермисом, потом и мочой. Основная масса необходимого желе-

[1] Контактная информация: clini-expert@mail.ru

за ежедневно поступает в циркуляцию из клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) (селезенка, печень, костный мозг).

Всасывание железа осуществляется эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки и начальных отделов тощей кишки и находится под строгим контролем белков-регуляторов обмена железа.

Известно, что гемовое железо (Fe II), находящееся в составе гемоглобина и миоглобина (в мясных продуктах), усваивается человеком на 20–30% независимо от желудочной секреции и состава пищи. Гемовое железо легко эндоцитируется энтероцитом после сливания с транспортером гемового железа (HCP1). Негемовое железо (Fe III), содержащееся в растительной пище, усваивается человеком на 1–7% и во многом зависит от сопутствующих пищевых факторов (табл. 1).

Всасывание негемового железа — сложный энергозависимый транспортный процесс. Оно происходит после восстановления Fe III до Fe II при помощи соляной кислоты желудочного сока и дуоденального цитохрома — феррередуктазы (Dcyt b). Затем Fe II переносится в энтероцит специальным транспортером двухвалентных ионов (ДМТ1).

Часть железа, которая не используется клеткой, депонируется в виде ферритина и гемосидерина в печени, селезенке, костном мозге, мышечной ткани. Ферритин — внутриклеточный комплекс, содержащий белок-апоферритин, связывающий до 4 тысяч атомов железа. Существует 5 изоформ ферритина: щелочные изоформы печени и селезенки отвечают за депонирование железа, а кислые изоформы миокарда, плаценты, опухолевых клеток являются посредниками в процессах синтеза и участвуют в регуляции Т-клеточного иммунного ответа. Поэтому ферритин является еще и белком острого воспаления и опухолевого роста. Гемосидерин — нерастворимая часть ферритина, форма депонирования избыточного железа.

Поступление железа (Fe II) в кровь из энтероцита, а также из клеток печени, макрофагов селезенки, костного мозга осуществляется единственным белком-переносчиком — ферропортином. В 2001 г. был открыт важнейший регулятор обмена железа и функции ферропортина — гепсидин. Этот белок, состоящий из 25 аминокислот, синтезируется печенью, а также, по некоторым данным, клетками жировой ткани при ожирении [24].

Таблица 1

Вещества, влияющие на всасывание железа

Подавляют всасывание железа	Усиливают всасывание железа
Фитины, танины, оксалаты, соли кальция и фосфора (чай, кофе, шпинат, зерно, кукуруза, рис, коровье молоко, сыр, яйца), дубильные вещества, пищевые волокна, некоторые медикаменты	Аскорбиновая, яблочная, лимонная кислоты, медь, марганец, аминокислоты, животный белок, простые углеводы (сорбит, лактоза, фруктоза), алкоголь

Таблица 2

Основные причины развития СПЖ

Наследственный гемохроматоз	Приобретенный СПЖ
• Обусловленный мутацией гена HFE — тип 1 (C282Y, C282Y/H63D) • Не обусловленный мутацией гена HFE («минорные» мутации): Ювенильный гемохроматоз — тип 2 Мутации TFR2 — тип 3 Мутации гена ферропортина — тип 4 Мутации гена ферритина — тип 5 Гемохроматоз Соломоновых островов — тип 6 Ацерулоплазминемия Наследственная атрансферринемия Неонатальный СПЖ	Гемолитические анемии Гемотрансфузии и парентеральное введение препаратов железа Избыточное употребление железа Дисметаболический СПЖ при НЖБП Гепатит С и В Алкогольная болезнь печени Поздняя кожная порфирия СПЖ при портокавальном шунтировании крови

Ранее он был известен как белок острой фазы, обладающий антибактериальными свойствами, благодаря способности уменьшать поступление железа к микроорганизмам, блокировать их размножение, разрушать бактериальные мембраны. Основными стимуляторами синтеза гепсидина при воспалении являются провоспалительные цитокины — ИЛ-6 и ФНО-а. На сегодняшний день известно, что именно гепсидин, уровень которого повышается при воспалении, а также опухолевом процессе, играет основную роль в развитии анемии хронического воспаления [35]. Гепсидин регулирует сывороточную концентрацию железа, путем «выключения» работы ферропортина (в этом случае железо накапливается в энтероцитах, макрофагах, гепатоцитах). При повышении железа в крови — увеличивается синтез гепсидина. В результате блокируются процессы всасывания (угнетается работа ДМТ1), рециркуляции и высвобождения железа из депо.

Транспорт железа от энтероцитов и органов-депо к костному мозгу и другим тканям осуществляет трансферрин, синтезируемый печенью. Этот белок способен переносить только Fe III. Поэтому на поверхности мембран клеток происходит окисление Fe II в Fe III при помощи ферментов-ферроксидаз — гефестина и церулоплазмина. Трансферрин является отрицательным белком острой фазы.

Железо (Fe III), связанное с трансферрином, поступает внутрь клетки посредством специальных трансферриновых рецепторов 1-го и 2-го типа (TfR). Под действием внутриклеточных феррередуктаз Fe III вновь восстанавливается в Fe II. Синтез трансферриновых рецепторов в клетке зависит от ее потребностей в железе и строго регулируется системой внутриклеточных белков (IRP1, IRP2, IRE). Образование комплекса трансферрина с TfR и их эндоцитоз внутрь клетки контролируется белком HFE, при мутации гена которого развивается НГ.

Механизмы развития СПЖ

По имеющимся на сегодняшний день данным, организм человека не имеет средств контроля за экскрецией железа. Интестинальная абсорбция — основной этап, который тщательно регулируется. Поэтому любые ситуации, связанные с избыточным поступлением железа в кровь (при парентеральном введении препаратов железа, переливании крови, гемолизе) или всасыванием (наследственные и приобретенные механизмы), могут приводить к СПЖ.

Таким образом, развитие СПЖ обуславливается как наследственными причинами, так и приобретенными факторами (табл. 2).

Среди основных этиологических факторов можно выделить «триаду»:

1) гемолиз эритроцитов (сидероахрестические анемии, талассемия, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, микросфероцитоз, дефицит витамина B_{12});
2) избыточное экзогенное поступление железа (диета, многократные гемотрансфузии, длительное бесконтрольное применение паренте-

ральных препаратов железа, хронический гемодиализ);
3) заболевания печени (хронический вирусный гепатит С, реже В, алкогольная болезнь печени, НЖБП, кожная порфирия).

При СПЖ железо оказывает негативное влияние на организм. Перенасыщение трансферрина железом сопровождается включением дополнительного транспорта железа, связанного с альбумином. Данный комплекс легко проникает в клетки, не предназначенные для депонирования железа (миокард, гонады, поджелудочная железа и др.), и вызывает токсические эффекты. При избыточном накоплении железа в органах-депо, а также тканях, не являющихся таковыми, происходит усиление образования коллагена и прямое повреждение ДНК. При переходе Fe III в Fe II образуются токсичные свободные радикалы, активирующие процессы перекисного окисления. При выраженном СПЖ в организме работа собственных антиоксидантных систем защиты становится неэффективной.

Тем не менее патогенез СПЖ у больных с ХЗП остается не до конца ясным. Возможными механизмами могут являться:

- повышенное всасывание железа, вследствие нарушения контроля за всасыванием и распределением железа (при гомозиготных и гетерозиготных мутациях генов, кодирующих синтез белков-регуляторов обмена железом (НГ I–IV типов), при снижении синтеза в печени гепсидина под воздействием вируса гепатита С);
- печеночно-клеточная недостаточность с нарушением синтеза в печени белков-регуляторов обмена железа (ферритина, трансферрина, гепсидина, церулоплазмина);
- портальная гипертензия, синдром гиперспленизма, портокавальное шунтирование крови, приводящие к перераспределению железа (накоплению в клетках печени, селезенки);
- экзогенная перегрузка железом (бесконтрольное применение препаратов железа, витаминов С, B_{12}, фолиевой кислоты; гемотрансфузии; употребление большого количества красного мяса, вина; поступление железа ингаляционным путем (металлургия, промышленные города));
- употребление алкоголя, который стимулирует всасывание железа;
- наличие стеатоза печени, абдоминального ожирения, гипергликемии и инсулинорезистентности (ИР), при которых нарушается работа трансферрина (вследствие его гликолирования), повышается поступление железа в печень и синтез ферритина (подробнее см. ниже).

Признаки СПЖ

СПЖ выявляется при оценке совокупности признаков:

1. Клинические признаки

В зависимости от причины СПЖ весьма вариабельны. Могут наблюдаться проявления стеатоза или цирроза печени, меланодермия, гипогонадизм, дисфункция надпочечников, гипотиреоз, артропатия, сахарный диабет 2-го типа, гиперурикемия [5, 13, 18, 29].

2. Лабораторные маркеры СПЖ

Показатели клинического анализа крови при СПЖ не являются специфичными, гемоглобин, эритроциты, цветовой показатель могут быть даже снижены (например, при гемолитической анемии, талассемии). При НГ, а также СПЖ, связанном с ХЗП, нередко обнаруживается повышение уровня гемоглобина.

Согласно мнению специалистов, лабораторными маркерами СПЖ являются [26]:

- повышение уровня ферритина более 300 мкг/л у мужчин и женщин в менопаузе и более 200 мкг/л у женщин детородного возраста;
- повышение уровня сывороточного железа (СЖ);
- снижение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), представляющей собой максимальную емкость трансферрина для заполнения железом;
- повышение насыщения транферрина железом (НТЖ) более 45% (вычисляется по формуле СЖ/ОЖСС × 100 или СЖ/трансферрин × 3,9).

Рекомендации Европейского общества по изучению заболеваний печени (European association for the study of the liver, EASL) по лабораторной диагностике СПЖ, 2010 [26]:

- Пациентам с предполагаемым СПЖ и симптомами ХЗП в первую очередь следует определить НТЖ и уровень ферритина в сыворотке (уровень доказательности 1В и 1С).
- При выявлении гиперферритинемии требуется исключить: хроническое злоупотребление алкоголем, воспаление, некроз гепатоцитов, опухоли, НЖБП и метаболический синдром.

Как правило, при воспалении повышение ферритина сочетается с нормальными показателями НТЖ. В ряде случаев требуется учитывать, что повышение НТЖ может быть «ложным» при печеночно-клеточной недостаточности и снижении синтеза трансферрина, а также при синдроме мальабсорбции белков. Однако, по мнению специалистов, НТЖ — самый информативный показатель статуса железа и может использоваться для скрининга патогенетически значимых нарушений обмена железом у больных с ХЗП [18].

3. Генетическое тестирование

Применяется для исключения первичного СПЖ. На сегодняшний день доступными методами диагностики НГ являются:

- HLA-типирование и идентификация мутации HFE-белка с определением гомозиготного или гетерозиготного носительства гена: генотипы C282Y/C282Y (Cys282Tyr) или C282Y/H63D (His63Asp);
- дополнительное генотипирование, направленное на выявление минорных мутаций в генах HAMP, HJV, SLC40A1, TFR2, не связанных с HFE.

Рекомендации EASL по генетическому тестированию, 2010 [26]:

- HFE-тестирование должно проводиться всем пациентам с ХЗП неуточненнной этиологии, у которых выявлено увеличение насыщения трансферрином более 45% (1С).
- HFE-тестирование следует проводить лицам с кожной порфирией (1В), ГЦК (2С), хондрокальцинозом (2С), сахарным диабетом (СД) 1 типа (2С).
- Диагноз HFE-гемохроматоза не должен базироваться только на гомозиготности по C282Y, но также требует наличия повышения запасов железа в организме (1В).
- Дополнительное генетическое тестирование на минорные гены проводится после исключения гомозиготности по C282Y, если перегрузка железом подтверждена гепатобиопсией или магнитно-резонансной томографией (МРТ) и исключены другие гематологические нарушения и поражения печени (1С)

4. Морфологическое исследование

Для подтверждения СПЖ в случаях, когда его маркеры сомнительны, а также в целях дифференциальной диагностики заболеваний печени показано проведение биопсии печени с окраской берлинской лазурью на железо (гемосидерин)

по Перлсу и определением количественного содержания железа в препарате (печеночный индекс железа (ПИЖ) — Fe в печени/возраст). При НГ данный показатель более 1,9.

Рекомендации EASL по проведению гепатобиопсии при СПЖ, 2010 [26]:

- У С282Y гомозигот с увеличением запасов железа, биопсия печени не является необходимой процедурой для подтверждения диагноза гемохроматоза (1С).
- Биопсия печени рекомендуется лицам с гепатомегалией, повышением уровня ферритина более 1000 мг/л, активности трансаминаз (1С).

5. МРТ печени и сердца в режиме Т2

Может использоваться как метод дополнительного измерения содержания железа в печени, а также миокарде, как альтернатива биопсии [11].

6. Десфераловая проба

Проводится в сомнительных случаях СПЖ и при необходимости проведения дифференциального диагноза между первичным и вторичным СПЖ. После внутримышечго введения 0,5 г Десферала производится последующий анализ суточной экскреции железа. В норме этот показатель составляет менее 1 мг/сут (менее 18 мкмоль/л), при СПЖ — 18–27 мкмоль/л, при НГ — более 27 мкмоль/л [4, 11].

Механизмы развития и клинические проявления СПЖ при НЖБП

На сегодняшний день установлено, что СПЖ обнаруживается примерно у 1/3 больных НЖБП: у 30% пациентов с жировым гепатозом (ЖГ), у 34% больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [4, 6, 15].

Впервые СПЖ у пациентов с НЖБП был описан в 1997 г. R. Moirand и Y. Deugnier, которые предложили термин «дисметаболический синдром перегрузки железом» (ДСПЖ, Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)) [25]. В 1999 г. M. Mendler и соавт. доказали наличие СПЖ у пациентов с ИР и метаболическим синдромом (Insulin resistance hepatic iron overload syndrom (IR-HIO)) [32]. Был описан «железный фенотип» синдрома ИР. В 2008 г. A. Riva и соавт. предложили критерии синдрома DIOS/IR-HIO [34].

Важно знать, что СПЖ у данной категории пациентов является фактором риска, предрасполагающим к развитию и прогрессированию ИР, СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Так, установлено, что высокий ферритин более 400 мкг/л у мужчин и более 300 мкг/л у женщин с ожирением является маркером ИР [34]. Гиперферритинемия, при исключении воспалительного процесса, требует тщательного контроля за уровнем гликемии у больных НЖБП, так как увеличивает риск СД в 4,6 раза [16]. Повышенный уровень ферритина может быть также предиктором стеатоза печени и предшествовать его развитию, что свидетельствует о том, что причиной гиперферритинемии является не НЖБП, а гиперферритинемия, связанная с ожирением и ИР, что приводит к НЖБП [14, 15].

В основе развития СПЖ при НЖБП лежит ИР, гипергликемия и висцеральное ожирение.

При ИР и гиперинсулинемии происходит повышенная транслокация трансферриновых рецепторов на мембранах гепатоцитов, энтероцитов, приводящая к увеличению поступления железа в клетку и стимулированию синтеза ферритина [27]. В свою очередь, при перегрузке железом гепатоцитов нарушается поглощение и деградация инсулина печенью, что усугубляет гиперинсулинемию. Избыток железа (Fe III), катализируя образование свободных радикалов, нарушает процесс проведения инсулинового сигнала и соединение инсулина с инсулиновым рецептором. Стимулируется синтез глюкозы в печени. При стойкой гипергликемии возникает гликирование трансферрина, приводящее к нарушению связывания Fe III и его транспорта к органам-потребителям.

Абдоминальная жировая ткань, обладающая собственной гормональной активностью, при липолизе выделяет провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), что приводит к инфильтрации жировой ткани макрофагами, которые активно накапливают железо. Это индуцирует окислительный стресс и воспалительную реакцию. Таким образом, формируется порочный круг. Повышенная продукция вышеперечисленных цитокинов стимулирует синтез гепсидина, причем не только в гепатоцитах, но и в клетках жировой ткани [24]. Гепсидин блокирует работу ферропортина, в результате чего тормозятся процессы абсорбции пищевого железа, высвобождения железа из клеток, соответственно, стимулируется синтез ферритина. При этом, в результате повышенного синтеза гепсидина, у некоторых пациентов, чаще подростков и фертильных женщин, а также лиц с морбидным ожирением (индекс массы тела более 40), может даже развиваться анемия хронического воспаления, с недостаточностью железа, вследствие уменьшения его всасывания в тонкой кишке и перераспределения в клетки РЭС, а не на нужды синтеза гемоглобина [6, 7, 14].

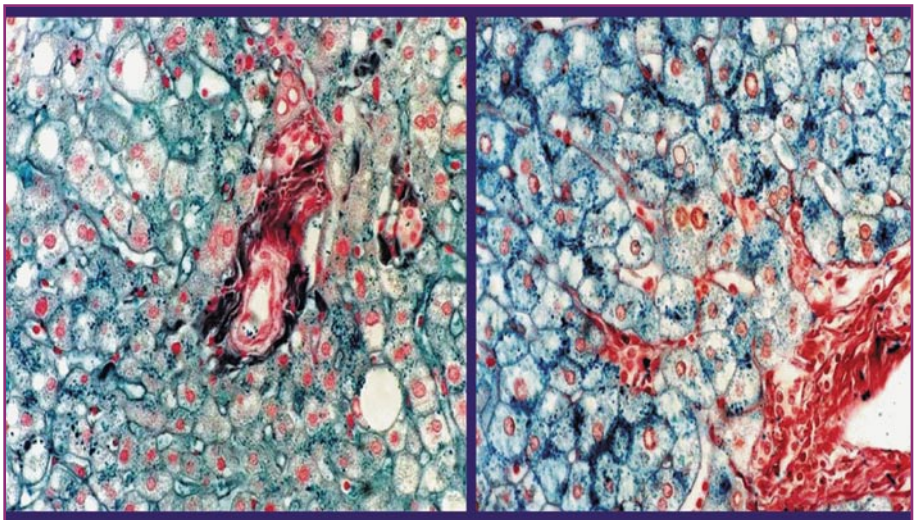
Этот «железодефицитный» фенотип ожирения характеризуется как признаками относительного железодефицита, так и ДСПЖ. В данном случае оценка такого параметра крови, как количество растворимых трансферриновых рецепторов, может помочь в диагностике истинного дефицита железа, так как не зависит от активности воспалительного процесса, влияющего на содержание ферритина. Дополнительным предиктором наличия «функционального» дефицита железа служит также уровень С-реактивного белка.

Преимущественное накопление железа в гепатоцитах и клетках Купфера в перисинусоидальном пространстве запускает процессы проапоптоза, некроза, коллагенообразования и является триггерным механизмом прогрессирования ЖГ в НАСГ, с последующим развитием ФП, ЦП и ГЦК.

Дополнительным фактором, усугубляющим СПЖ у пациентов с НЖБП, по мнению некоторых авторов, может быть нарушение экскреции МК почками (например, при диабетической нефропатии) [5]. МК, являясь естественным хелатором негемового железа (Fe III), в условиях гиперферремии усиленно продуцируется в ксантиноксидазной реакции. Первоначально повышение уровня МК в крови и/или ее экскреции с мочой свидетельствует о включении компенсаторной реакции организма, Так, при НТЖ ниже 30%, повышение МК и ее экскреции способствует адекватному выведению с мочой избытка железа и поддержанию его физиологического уровня. При НТЖ 30–45% наблюдается более выраженное повышение МК, при недостаточно эффективной экскреции. При НТЖ более 45% уровень урикемии не соответствует механизму антиоксидантной защиты [5].

Критерии постановки диагноза ДСПЖ:

1) наличие двух и более компонентов метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия или нарушение толерантности к глюкозе);
2) гиперферритинемия при нормальном или незначительно повышенном НТЖ;
3) наличие стеатоза печени;
4) легкое или умеренное повышение содержания железа в печени (по дан-



Легкая степень накопления Fe^{3+} в гепатоцитах и портальной зоне ацинуса

Умеренная степень накопления Fe^{3+} в гепатоцитах и макрофагах

Рис. 1. **Признаки СПЖ при гистологическом исследовании печени пациента с НЖБП [21]**

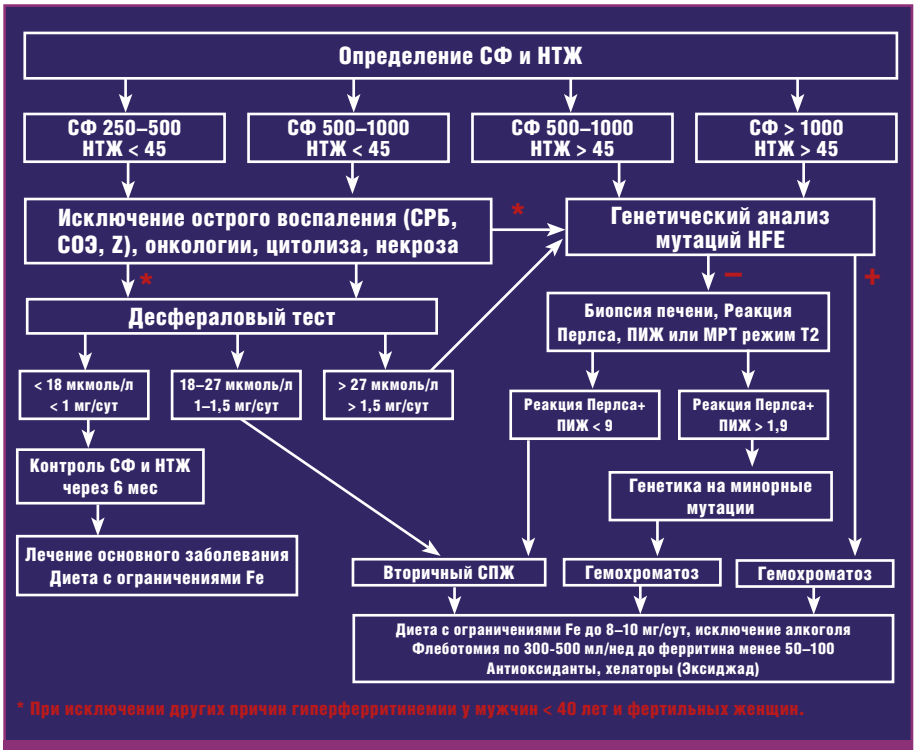


Рис. 2. **Алгоритм диагностики и лечения СПЖ у пациента с ХЗП (Z — лейкоцитоз, СФ — сывороточный ферритин)**

ным МРТ или гепатобиопсии, ПИЖ менее 1,9 (рис. 1)).

Дополнительными маркерами СПЖ при НЖБП могут служить также повышение уровня гепсидина (определение данного показателя в настоящее время малодоступно), МК в крови и/или ее суточной экскреции с мочой.

Лечение СПЖ при ХЗП

Согласно мнению большинства специалистов, показаниями для лечения СПЖ у больных ХЗП являются:

1) клинически манифестный НГ;
2) повышение ферритина более 200 мкг/л у женщин и более 300 мкг/л у мужчин и женщин в постменопаузе или более 500 мкг/л у мужчин моложе 40 лет и у женщин до наступления менопаузы (при исключении острого воспаления, опухолевого процесса, алкогольного эксцесса);
3) НТЖ более 45%;
4) при НЖБП целесообразно рассматривать дополнительное показание: НТЖ 30–45% в сочетании с гиперурикемией и/или повышенной суточной экскрецией мочевой кислоты и гипергликемией [5].

Способы лечения СПЖ при ХЗП включают: этиотропную терапию, строгий отказ от алкоголя, соблюдение диеты с ограничением содержания железа до 8–10 мг/сут, лечебные кровопускания (флеботомии), с эксфузией до 300–400 мл крови 1 раз в неделю, до достижения целевого уровня ферритина ⩽ 50 мкг/л и НТЖ ⩽ 30%, использование антиоксидантов.

Согласно клиническим рекомендациям Европейских обществ по изучению заболеваний печени, ожирения и диабета (EASL, Европейского общества изучения диабета (European association for the study of diabetes, EASD), Европейского общества изучения ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO)), проведение флеботомии с целью уменьшения запасов железа почти до уровня железодефицита улучшает статус больных НЖБП по шкале NAS без прогрессирования фиброза, однако необходимы дополнительные данные. Как свидетельствуют специалисты, флеботомии при НЖБП уменьшают ИР, выраженность воспалительных изменений в печени, замедляют темпы прогрессирования фиброза печени и риски развития ГЦК [12].

При противопоказаниях к флеботомии (прежде всего, в случае НГ с повышением уровня ферритина более 1000 мкг/л, сочетающимся с анемией средней и тяжелой степени, выраженной гипотонией, гипоальбуминемией, СН) используются хелаторы железа (деферазирокс (Эксиджад), менее предпочтителен дефероксамин (Десферал)). Однако высокая стоимость препаратов и возможные побочные эффекты (диспептические расстройства, нарушение функции почек, печени, зрения, слуха и др.) ограничивают их применение.

В терапию СПЖ всем больным целесообразно включать антиоксиданты. Для этого могут применяться препараты янтарной кислоты, урсодезоксихолевая кислота (Урдокса), глицирризиновая кислота, липоевая кислота, адеметионин [5, 9].

Так, например, установлено, что антиоксидантный эффект янтарной кислоты связан с повышением активности глутатионпероксидазы и каталазы, важнейших ферментов, участвующих в разрушении активных форм кислорода, перекисей. Препарат также способствует

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 предназначается для медицинских и фармацевтических работников

Регистрационный номер: ЛСР-001873/09. Соответствует требованиям GMP

obl pharm

увеличению уровня восстановленного глутатиона и подавлению активности ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции высокоактивных форм кислорода [9].

Глицирризиновая кислота как антиоксидант способна ингибировать образование супероксидного радикала и перекиси водорода [10].

Антиоксидантное действие урсодезоксихолевой кислоты связано с изменением метаболизма простагландинов и жирных кислот, а также снижением оксидативной активации клеток Купфера гидрофобными желчными кислотами. Несомненным достоинством данного препарата у пациентов с ХЗП и СПЖ является опосредованное антифибротическое действие, обусловленное снижением содержания активаторов фиброгенеза и угнетением активности звездчатых клеток [22, 30]. В исследовании J. Holoman и соавт. [38] продемонстрировано, что на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов, что клинически выражается в замедлении развития фиброза.

По последним данным [39], прием УДХК в больших дозах значительно снижает концентрацию сывороточных маркеров фиброза у больных неалкогольным стеатогепатитом. В рандомизированное двойное слепое исследование 2009 г. было включено 126 пациентов с НАСГ (АлАТ > 50 МЕ/л), которые в течение 12 мес получали высокие дозы УДХК (30 мг/кг/сут) либо плацебо. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность высоких доз УДХК. Через 12 мес уровень АлАТ снизился в группе, принимающей УДХК ($p < 0,001$), каких-либо значительных побочных эффектов не отмечено.

Цитопротективное действие УДХК на клетки билиарного эпителия связано с предотвращением выхода цитохрома С из митохондрий, что приводит к уменьшению апоптоза холангиоцитов и каспаз. Иммуномодулирующий эффект УДХК ассоциирован с уменьшением экспрессии молекул HLA (Human Leucocyte Antigen) I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижением выброса провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, ФНО-α, интерферона-γ). УДХК обладает также литолитическим, холеретическим действием.

Для улучшения оказания помощи пациентам с ХЗП предлагается авторский алгоритм верификации и лечения у них СПЖ (рис. 2).

Согласно данному алгоритму, для оценки состояния обмена железа у всех больных ХЗП необходимо прежде всего определять уровень сывороточного ферритина и НТЖ. В случае обнаружения гиперферретинемии и повышения НТЖ более 45%, или менее 45% у мужчин моложе 40 лет и фертильных женщин (при исключении у них острого воспалительного процесса, онкопатологии, алкогольного эксцесса и выраженного цитолиза), следует проводить генетический анализ на мутации HFE-гена. Если у больного ХЗП с высокой гиперферретинемией более 500 мкг/л и НТЖ более 45% не выявлены мутации, характерные для НГ I типа (C282Y/C282Y, C282Y/H63D), а также гетерозиготные мутации (C282Y/N, H63D/N), целесообразно выполнение биопсии печени со специальной окраской на гемосидерин (по Перлсу) и определением ПИЖ, который при вторичном СПЖ менее 1,9. В ряде случаев, при умеренном повышении показателей ферритина и НТЖ, в особенности у молодых мужчин и женщин фертильного возраста, для дифференциальной диагностики с НГ может быть использован десфераловый тест.

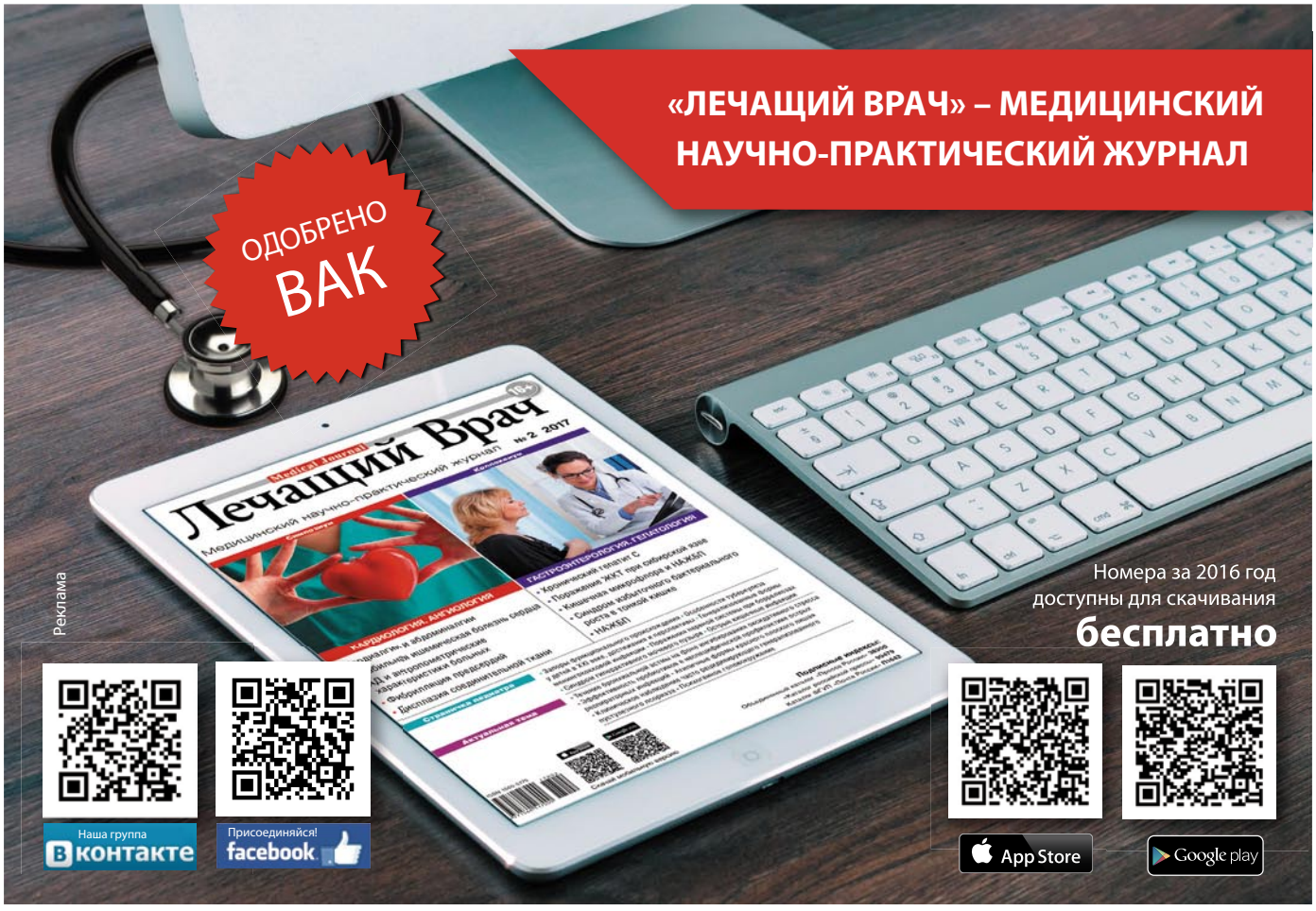
При подтверждении диагноза СПЖ всем пациентам рекомендуется ограничить употребление железа в пище до 8–10 мг/сут, проводить лечение флеботомиями (до достижения целевого уровня ферритина менее 50 мкг/л, НТЖ менее 30%) и антиоксидантами (глицирризиновая кислота, янтарная кислота, УДХК (Урдокса)). Хелаторы железа используются только в случаях НГ при противопоказаниях к флеботомиям.

Таким образом, СПЖ часто связан с ХЗП и является дополнительным фактором их прогрессирования, увеличивая активность воспаления, темпы фиброгенеза в печени и развития ГЦК. Учитывая встречаемость СПЖ почти у 30% с патологией печени, врачи-клиницисты должны быть насторожены в отношении этого синдрома и владеть информацией о принципах его диагностики и лечения. ■

Литература

1. *Беловол А. Н., Князькова И. И.* От метаболизма железа — к вопросам фармакологической коррекции его дефицита // Клінічна фармакологія. 2015. № 4 (190). С. 46–50.
2. *Богуш Л. С.* Алгоритм диагностики нарушений обмена железом у больных хроническими диффузными заболеваниями печени // Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 1. С. 142–148.
3. *Бурневич Э. З., Северов М. В., Северова М. М.* Хронический гепатит С и синдром перегрузки железом // Гастроэнтерология. 2014. № 2 (52). С. 69–74.
4. *Герман Е. Н., Буеверов А. О., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Ивашкин В. Т., Левина А. А.* Гиперферритинемия у больного хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2009. № 1. С. 71–77.
5. *Гурина Н. М., Скибун В. Н., Корпачева-Зиныч Л. В., Шупрович А. А., Лубянова И. П.* Дисметаболический синдром перегрузки железом у больных сахарным диабетом 2-го типа как вариант инсулинорезистентного синдрома с гиперпродукцией мочевой кислоты // Журнал НАМН Україні. 2012. Т. 18. № 4. С. 511–518.
6. *Дворецкий Л. И., Ивлева О. В.* Ожирение и железодефицит. Еще одна коморбидность? // Архив внутренней медицины. 2015. № 5 (25). С. 9–16.
7. *Долгов В. В., Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е.* Лабораторная диагностика анемий: Пособие для врачей. Тверь: «Губернская медицина», 2001.
8. *Еремина Е. Ю.* Гемохроматоз в практике клинициста // Медицинский альманах. 2015. № 1 (36). С. 74–78.
9. *Ильченко Л. Ю., Оковитый С. В.* Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике // Архив внутренней медицины. 2016. № 2 (28). С. 16–21.
10. *Ипатова О. М.* Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. М.: ГУ НИИ биомедиц. РАМН, 2005. 318 с.
11. Клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичной перегрузки железом/Под ред. акад. Савченко В. Г. М., 2014. 17 с.
12. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Journal of Hepatology. 2016. Т. 64. С. 1388–1402.
13. *Кляритская И. Л., Максимова Е. В.* Клинические рекомендации по ведению пациентов с гемохроматозом // Крымский терапевтический журнал. 2012. № 2. С. 41–46.
14. *Никоноров А. А., Тиньков А. А., Попова Е. В., Немерешина О. Н.* и др. Железо и ожирение: потерпевший или подозреваемый // Микроэлементы в медицине. 2015. № 16 (2). С. 3–9.
15. *Одинец Д. Ф.* Синдром дисметаболической перегрузки железом у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. 2015. № 2 (42). С. 61–64.
16. *Пальцев И. В., Калинин А. Л., Сницаренко Е. Н.* Сывороточный ферритин — предиктор сахарного диабета 2-го типа у пациентов с хроническими гепатитами // Проблемы здоровья и экологии. 2014. № 1. С. 65–68.
17. *Полякова С. И., Анушенко А. О., Бакнов М. И.,*

Смирнов И. Е. Анализ и интерпретация показателей обмена железа при разных формах патологии у детей // Российский педиатрический журнал. 2014. № 3. С. 17–23.
18. *Полунина Т. Е., Маев И. В.* Диагностика синдрома перегрузки железом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 61–68.
19. *Полунина Т. Е., Маев И. В.* Наследственный гемохроматоз // Consilium Medicum. Т. 11, № 8. С. 73–76.
20. *Семенова Е., Кунина М., Стуклов Н.* Роль меди и марганца в метаболизме железа // Врач. 2013. № 12. С. 47–53.
21. *Туманский В.А., Фень С. В.* Особенности депонирования разновалентного железа (FeII и FeIII) в печени при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите // Патология. 2015. № 3 (35). С. 41–48.
22. *Федосьина Е. А., Маевская М. В.* Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2010. Т. 20, № 3. С. 29–36.
23. *Adams P. C., Reboussin D. M., Barton J. C.* et al. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1769–1778.
24. *Bekri S., Gual P., Anty R.* et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severy obesity is independent from diabetes and NASH // Gastroenterology. 2006. V. 131. P. 788–796.
25. *Deugnier Y.* et al. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation // Lancet. 1997. V. 349. P. 95–97.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the HFE Hemochromatosis // J. Hepatol. 2010.
27. *Fernandez-Real J. M., Abel L., Wifredo R.* Cross-talk between iron metabolism fnd diabetes // Diabetes. 2002. № 51. P. 2348–2354.
28. *Geier A., Reugels M., Weiskirchen R.* et al. Common heterozygous hemochromatosis gene mutation are risk factors for inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C // Liver Int. 2004. № 24. P. 285–294.
29. *Kell D. B.* Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases // BMC Med. Genomics. 2009. 2:2. DOI: 10.1186/1755–8794–22.
30. *Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V.* Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis // Adv. Med. Sci. 2006. Vol. 51. P. 54–59.
31. *Massard J., Ratziu V., Thabut D.* et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C // J. Hepatol. 2006. № 44. P. 19–24.
32. *Mendler M. N., Turlin B., Moirand R.* et al. Insulin resistance-associated hepatic iron overload // Gastroenterology. 1999. V. 117. P. 1155–1163.
33. *Mueller M.* et al. Liver Int. 2017. Aug. 29. DOI: 10.1111/liv.13562. [Epub ahead of print].
34. *Riva A., Trombini P., Mariani R.* et al. Revaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14. P. 4745–4752.
35. *Rivera S., Custodio A. O.* et al. Hepsidin excess induces the sequestration of iron and exacerbates tumor-associated anemia // Blood. 2005. № 105 (4). P. 1797–1802.
36. *Valenti L.* et al. World. J. Gastroenterol. 2014; 20: 3002–3010.
37. *Valenti L., Pulixi E. A., Arosio P.* Relative contribution of iron genes, dysmetabolism and hepatitis C virus in the pathogenesis of altered iron regulation in HCV chronic hepatitis // Hematologica. 2007. № 92 (8). P. 1037–1042.
38. *Holoman J.* et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcocholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy // J. Hepatol. 2000. N 32. P. 210.
39. *Ratziu V.* Presentation title: A multicentric, double-blind, randomized placebo-controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Abstract T1013.



Костно-мышечные нарушения в практике интерниста — диагностика, подходы к лечению

Н. А. Шостак, *доктор медицинских наук, профессор*
Н. Г. Правдюк[1]**,** *кандидат медицинских наук*
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, *Москва*

Резюме. В статье представлены основные подходы к диагностике и лечению таких заболеваний костно-мышечной системы, как остеоартроз, боль в спине, периартикулярная патология. Отражены принципы нелекарственной и медикаментозной терапии.
Ключевые слова: костно-мышечные нарушения, остеоартроз, гонартроз, неспецифическая боль в спине, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия.

Abstract. The article presents main approaches to the diagnosis and treatment of diseases of the musculoskeletal system like osteoarthritis, back pain, periarticular pathology. The principles of non-pharmacological and pharmacological therapy were reflected.
Keywords: musculoskeletal disorders, osteoarthritis, osteoarthritis of knee, nonspecific back pain, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis.

Костно-мышечные нарушения широко распространены и встречаются во всех возрастных группах населения. Подавляющее большинство пациентов составляют лица среднего и пожилого возраста. Ведущей жалобой являются боли в суставах и спине, связанные с физической нагрузкой, появляющиеся и/или усиливающиеся во второй половине дня/первой половине ночи, уменьшающиеся в покое, при этом локальные и системные признаки воспаления выражены незначительно.

Типичными представителями группы костно-мышечных заболеваний являются остеоартроз (ОА), периартикулярная патология (энтезиты, бурситы, тендиниты и др.), неспецифическая боль в нижней части спины (БНС).

ОА — мультифакториальное заболевание, развитию которого способствуют генетические факторы, ожирение, гиподинамия, микротравматизация суставов, избыточные физические усилия, а также «большие» травмы суставов [1]. Согласно определению Международного общества по изучению остеоартрита (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2005 г., ОА — это расстройство с вовлечением подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, инициируемых микро- и макроповреждением, которые активируют неадекватные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы [2].

В настоящее время описаны несколько фенотипов ОА [3].

Фенотипы ОА:

- фенотип, индуцированный ожирением (окислительный стресс, дисрегуляция лептина, дисфункция эндотелия), — ОА позвоночника и опорных суставов;
- фенотип, ассоциированный со спортивными нагрузками, — микротравматизация опорных суставов (плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные), в т. ч. на фоне скручивающих нагрузок;
- гиподинамический фенотип — ОА позвоночника (спондилоартроз), плечевых, лучезапястных суставов и суставов кистей (вследствие использования смартфонов и компьютерной мыши);
- фенотип, ассоциированный с нутритивной недостаточностью (в т. ч. гиповитаминоз D, C), — характерно поражение более трех групп суставов (генерализованный ОА).

ОА представляет гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, при которых в процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная оболочка и периартикулярные мышцы.

Прогрессирование ОА — следствие взаимодействия механических, биологических, биохимических и молекулярных факторов, нарушающих нормальный цикл синтеза и деградации хондроцитов суставного хряща, компонентов внеклеточного матрикса (ВМ) и субхондральной кости. В нормальном хряще существует баланс между синтезом и деградацией составляющих ВМ, тогда как при ОА динамическое равновесие нарушается в результате потери коллагена II типа. Помимо нарушений метаболизма хряща, изменений субхондральной кости в патогенезе ОА большая роль отводится воспалению. Воспалительный процесс затрагивает практически все структуры сустава с формированием хондрита, синовита и остеита [4].

Взаимодействия цитокинов, ферментов, продуктов распада матрикса приводят к уменьшению содержания протеогликанов в хряще, нарушению архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывов хряща. Эти процессы могут усиливаться при про-

[1] Контактная информация: pravda547@yandex.ru

растании в хрящ сосудов микроциркуляторного русла. В воспалительный процесс вовлекаются синовиальная оболочка и субхондральная кость. На этом этапе возможно появление боли. Поскольку хрящ не иннервируется, боль является признаком вовлечения в патологический процесс периартикулярных тканей. Кроме того, источниками боли при ОА могут быть также синовит, трабекулярные микропереломы, давление на обнаженную субхондральную кость, формирование остеофитов, повышение внутрикостного давления в связи с венозным застоем, спазм близлежащих мышц, дегенеративные изменения связок [4].

Одной из наиболее значимых и инвалидизирующих форм ОА является гонартроз. Его основным симптомом является боль механического типа, возникающая при ходьбе и особенно при спуске или подъеме по лестнице. Боли локализуются в передней или внутренней частях сустава и могут иррадиировать в голень. Основное место отводится оценке болевого синдрома при ОА, клиническая палитра которого обусловлена различными его патогенетическими вариантами:

- механический тип боли — связь с физической нагрузкой, облегчение в покое;
- ночная непрерывная боль (первая половина ночи) — обусловлена венозным стазом в субхондральной кости, повышением внутрикостного давления;
- «стартовая» боль в течение 15–20 мин после периодов покоя — следствие трения суставных поверхностей, фрагментов хряща в полости сустава;
- постоянная боль на фоне реактивного синовита, сочетается с утренней скованностью, припухлостью области сустава.

В качестве диагностических критериев ОА коленного сустава, в наибольшей мере отражающих клинические представления об этом заболевании, используются критерии M. Lequene:

- ограничение и/или боль при пассивном сгибании коленного сустава (сгибание в норме не менее 135°, разгибание — 0°);
- сужение щели бедренно-большеберцового или бедренно-надколенникового суставов;
- остеофиты и/или субхондральный склероз, субхондральные кисты.

Диагноз устанавливается при наличии всех трех признаков и исключении таких заболеваний, как ишемический некроз кости, костная болезнь Педжета, хондрокальциноз (пирофосфатная артропатия), гемохроматоз, охроноз, гемофилия, артриты, инфекции сустава (в т. ч. туберкулез), сустав Шарко (нейроартропатия), пигментный виллезонодулярный синовит, хондроматоз [4].

На современном этапе описаны факторы прогрессирования ОА:

- возраст;
- интенсивность боли > 60 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- реактивный синовит;
- отек костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- локальный и системный остеопороз;
- низкий уровень витамина D;
- метаболический синдром;
- мышечная слабость/саркопения — важный фактор риска развития и прогрессирования ОА коленного сустава, а также неблагоприятного исхода и функциональных нарушений.

У 85% больных ОА, согласно морфологическим данным, определяются воспалительные изменения в области «синовиоэнтезиального комплекса», что свидетельствует о тесной связи между синовией и периартикулярными структурами [5]. При описании периартикулярной патологии обычно используют следующие термины:

Бурсит — воспаление синовиальных сумок преимущественно в области суставов (субакромиальный, локтевого отростка, вертельный, препателлярный, сумки гусиной лапки (анзериновый)).

Тендинит — воспаление сухожилия (тендинит) и его влагалища (теносиновит) (двуглавой, надостной мышц, пяточного (ахиллового) сухожилия, инфрапателлярный).

Энтезопатия/энтезит — воспаление в местах прикрепления сухожилий, фасций, связок к костям, чаще всего в местах апофизов, бугристостей, мыщелков, отростков (латеральный и медиальный эпикондилиты).

Основные причины периартикулярной патологии (тендинитов и энтезитов):

- перегрузка (изменение стереотипа физической нагрузки);
- травмы (однократные или повторные микротравмы);
- локальное введение глюкокортикостероидов в толщу сухожилия;
- врожденные аномалии структур сустава, приводящие к нарушению биомеханики;
- дисбаланс мышц, окружающих сустав;
- гиподинамия (иммобилизация);
- нарушение кровоснабжения отдельных зон сухожилий;
- возрастная инволюция опорно-двигательного аппарата.

Характерными клиническими особенностями периартикулярного поражения являются боль при определенных движениях и ее локальный характер (пациент указывает точку максимальной боли), уменьшение объема активных при сохранении объема пассивных движений, асимметрия сустава, связь отечности с конкретной бурсой, сухожильным влагалищем.

Анзериновый тендинит/бурсит (pes anserinus — место прикрепления к большеберцовой кости сухожилий портняжной (m. sartorius), тонкой (m. gracilis) и полусухожильной (m. semitendinosus) мышц. Анатомически находится на 3–4 см ниже проекции щели коленного сустава по медиальной его поверхности). Факторами риска развития тендинита являются спортивные нагрузки (бег), остеоартрит, разрыв мениска, ожирение, длительная ходьба, внезапное увеличение нагрузок на ноги, плоскостопие, сахарный диабет.

Для анзеринового тендинита характерны боль при подъеме по лестнице (при гонартрозе — усиление боли при спуске), лежа на боку, при укладывании одного колена на другое. Больной указывает на болезненную точку, соответствующую расположению анзериновой сумки, при пальпации отмечается выраженная болезненность и припухание (реже) в «заинтересованной» зоне.

Тендинит/бурсит большого вертела (трохантерит) — развивается чаще у женщин в возрасте 40–60 лет, страдающих ОА тазобедренного сустава. Для трохантерита характерна глубокая, жгучая боль по латеральной поверхности сустава и бедра, возрастающая при ходьбе по ровной поверхности и подъеме по лестнице, сидении на корточках, которая сочетается с хромотой у части больных. Постоянный характер боли указывает на вертельный бурсит. Снижение интенсивности боли отмечается в покое, усиливается по ночам, лежа на больной стороне. При осмотре отсутствуют ограничения пассивных и активных движений в тазобедренном суставе, отмечается локальная болезненность в зоне большого вертела при пальпации, при сопротивлении активному отведению бедра возникает боль.

Рис. **Неспецифическая БС — универсальная модель костно-мышечных нарушений**

Неспецифическая БНС является универсальной моделью костно-мышечных нарушений у пациентов всех возрастных групп, включающей поражение мышц, связок, суставного аппарата позвоночника. В появлении острой БС важную роль играет локальное повреждение связочного аппарата позвоночного столба, прежде всего коротких связок (желтых, межпоперечных и межостистых), стабилизирующих позвоночник на сегментарном уровне на фоне нефизиологических движений и чрезмерной нагрузки. Развитие мышечной дисфункции, энтезопатий, тендопатий вовлеченных мышц, сочетающихся с ОА дугоотростчатых суставов, спондилезом, лежит в основе развития хронической БС, при этом поддержание болевого синдрома у части больных обусловлено развитием феноменов периферической и центральной сенситизации (рис.) [5].

Миофасциальная дисфункция (миофасциальный синдром, МФС), ассоциированная с физической или позной нагрузкой, характеризуется формированием плотных болезненных тяжей и участков повышенной чувствительности (триггерных точек, ТТ) в пределах пораженной мышцы с воспроизведением паттерна отраженной боли или чувствительных расстройств (парестезий) при пальпации, а также ограничением объема движений.

МФС квадратной мышцы поясницы сопровождается болью в поясничной области глубинного характера с иррадиацией в крестцово-подвздошное сочленение и ягодичную область, при глубоком расположении ТТ — в бедро, область гребня подвздошной кости и паховую область. Формирование ТТ в квадратной мышце поясницы происходит при форсированных движениях, сопровождающихся наклоном и поворотом туловища, подъемом груза, а также при позном напряжении, связанном с садовыми работами. Болевые ощущения в поясничной области возникают и усиливаются при ходьбе, наклонах туловища, поворотах в постели, вставании со стула, кашле, чихании. Наиболее интенсивный характер боль приобретает в горизонтальном положении. Для выявления ТТ необходима глубокая пальпация в положении пациента лежа на здоровом боку. При выполнении наклона туловища в сторону, противоположную локализации спазмированной мышцы, болевой синдром усиливается [6].

МФС грушевидной мышцы характеризуется ноющими, тянущими, мозжащими болями в ягодичной области, в области крестцово-подвздошного сочленения, тазобедренного сустава и по задней поверхности больной ноги. Болевые феномены усиливаются после длительного сидения, в начале ходьбы, в положении стоя, полуприседании на корточках, при попытке приведения бедра. Уменьшение болей происходит в положении лежа, сидя с разведенными ногами, в процессе непродолжительной ходьбы. Объем движений в поясничном отделе позвоночника не изменен, поднимание прямой ноги часто ограничено. ТТ в грушевидной мышце наиболее часто активируются при движениях, связанных с форсированной ротацией на одной ноге, падениях, при длительном отведении ног в тазобедренных и сгибании в коленных суставах во время акушерских и урологических манипуляций.

Боль при спондилоартрозе локализуется в паравертебральной области, носит односторонний или двусторонний характер, может иррадиировать в ногу до уровня колена. Болевой синдром возникает после эпизодов длительной неподвижности, усиливается при разгибании, уменьшается при сгибании и движении, неврологические нарушения не характерны. Переразгибание позвоночника или сочетание разгибания с ротацией провоцирует боль (положительный тест Кемпа) [7].

Скрининговую оценку состояния опорно-двигательного аппарата (GALS — Gait — походка, Arm — рука, Leg — нога, Spine — позвоночник) рекомендуется проводить, учитывая следующие анамнестические сведения [8]:

- Есть ли у Вас боль и скованность в мышцах, суставах, позвоночнике?
- Можете ли Вы самостоятельно полностью одеться?
- Способны ли Вы спускаться и подниматься по лестнице без затруднений?

В диагностике заболеваний суставного аппарата важное значение имеет оценка признаков непосредственного поражения сустава и периартикулярной патологии. В первом случае боль носит постоянный характер, присутствует в покое, усиливается при движении, сопровождается уменьшением объема как активных, так и пассивных движений, при объективном осмотре определяется выпот в суставе (реактивный синовит при ОА), утолщение синовиальной оболочки, интраартикулярный хруст.

Лечебная тактика при ОА, периартикулярной патологии, неспецифической БНС сводится к купированию болевого синдрома в максимально короткий срок с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), оценка эффективности

которых проводится через 7–14 дней от начала приема полной терапевтической дозы, предпочтителен пероральный способ применения. Для кратковременного лечения очень интенсивной острой боли и/или при невозможности перорального приема рекомендуется использование инъекционных форм НПВП продолжительностью не более трех дней. При слабой или умеренно выраженной боли, высоком риске осложнений при системном приеме НПВП применяются локальные формы НПВП (мази, гели, спреи) [5].

Алгоритм ведения пациентов с ОА включает соблюдение рекомендаций по снижению веса, сбалансированному питанию, лечебной физкультуре. При наличии реактивного синовита показан охранительный режим до купирования воспаления. Для сдерживания прогрессирования ОА показано курсовое применение базисной терапии (симптом-модифицирующие препараты замедленного действия). В качестве физиотерапевтического лечения используются бальнеотерапия, ультразвуковая терапия, магнитотерапия, электрофорез с глюкокортикостероидами (ГКС).

При наличии периартикулярного поражения рекомендуется ограничить активные движения с участием вовлеченных структур в течение 2–3 недель. Проводится периартикулярное введение ГКС при неэффективности НПВП, физиотерапевтические процедуры (фонофорез, электрофорез, криотерапия, магнитные токи, бальнеотерапия), лечебная физкультура. Локальные инъекции ГКС проводятся при наличии локального воспаления в области четко определенной анатомической структуры и отсутствии эффекта при использовании НПВП в течение как минимум 7–14 дней. Интервал между введениями ГКС должен составлять 2–3 недели, показано не более трех инъекций в одну область в течение 12 месяцев [5].

При неспецифической БНС постельный режим должен быть ограничен 72 часами. Медикаментозная терапия в остром периоде может носить многокомпонентный характер (НПВП, миорелаксанты коротким курсом до 10 дней, анальгетики). При наличии МФС предпочтение отдается назначению миорелаксантов, применению мануальных миорелаксирующих методик. Рекомендуется еженедельная оценка состояния при острой БНС или обострении хронической БНС. Коррекция тактики ведения (в т. ч. консультация невролога) при ее неэффективности проводится через 4–6 недель (при хроническом варианте течения — ежемесячный осмотр) [9].

Таблица

Компонентный состав препарата Алфлутоп

Компонент	Свойства
Хондроитин сульфат (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат)	Высокомолекулярный мукополисахарид с многокомпонентным действием, оказывает влияние на обменные процессы в гиалиновом хряще, ускоряет процессы регенерации, стимулирует синтез протеогликанов. Участвует в построении основного вещества хрящевой и костной ткани
Дерматансульфат	Принимает участие в регуляции роста и клеточной пролиферации хондроцитов
Кератансульфат	Обеспечивает упругость и эластичность хряща
Глюкуроновая кислота	Предшественник синтеза гиалуроновой кислоты
Мио-инозитол-фосфаты	Участвуют во внутриклеточных сигнальных каскадах, регуляции внутриклеточного кальция, входят в состав мембранных липидов
Глицерофосфолипиды	Компонент клеточной мембраны
Аминокислоты	Мономеры белка
Микроэлементы	Участвуют в процессах метаболизма соединительной ткани

Приоритет в терапии ОА отдается лекарственным средствам замедленного симптоматического действия (SYSADOA — Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis). Последние характеризуются природным происхождением, наличием достоверных данных о клинической эффективности и низкой частотой нежелательных эффектов. В лечении ОА используют хондроитин сульфат, глюкозамин, неомыляемые соединения сои и авокадо, диацереин, гиалуроновую кислоту.

В клинической практике на протяжении нескольких десятилетий широко используется многокомпонентный препарат замедленного симптоматического действия, демонстрирующий высокую клиническую эффективность и безопасность, — Алфлутоп — стандартизированный раствор для инъекций на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы. В состав препарата входят сульфатированные глюкозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюкуроновая кислота, свободные аминокислоты, макро- и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, медь, цинк) (табл.).

Согласно новым экспериментальным данным, полученным *in vitro*, Алфлутоп демонстрирует патогенетический механизм действия при ОА.

Механизм действия препарата Алфлутоп:

- Торможение деградации хряща — ингибиция экспрессии протеаз, гиалуронидазы.
- Усиление катаболических процессов — увеличение синтеза аггрекана и гиалуроновой кислоты.
- Противовоспалительное действие — ингибирование внеклеточного высвобождения интерлейкинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), экспрессии циклооксигеназы-2, регулирование экспрессии генов провоспалительных цитокинов.
- Антиоксидантное действие — торможение выработки супероксидных радикалов, активация ферментов, участвующих в окислительных реакциях.
- Влияние на фосфорно-кальциевый обмен — замедляет резорбцию костной ткани и снижает потерю ионов кальция.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях на стандартизированной клеточной линии нормальных костных хондроцитов человека (CHON-001) доказано хондрорепаративное действие препарата Алфлутоп. Изучались пролиферативный статус (показателен для динамической клеточной регенерации) и внеклеточное высвобождение трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β) — ключевого белка в гомеостазе внеклеточного матрикса. В ходе исследования Алфлутоп продемонстрировал активацию ТФР-β и улучшение клеточного пролиферативного индекса более чем на 50% по сравнению с контрольными клет-

ками; препарат стимулирует синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты и митоз хондроцитов, этот эффект носит дозозависимый характер [10].

Препарат Алфлутоп имеет широкий спектр клинической доказательной базы. С участием сотрудников кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова РНИМУ им. Н. И. Пирогова проведено двухлетнее многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп при гонартрозе [11]. В исследование были включены 90 больных ОА коленного сустава второй и третьей стадий по классификации Kellgren–Lawrence. Пациентов рандомизировали на две группы по 45 человек в каждой: первая получала внутримышечные инъекции Алфлутопа по 1 мл курсами по 20 дней с интервалом шесть месяцев в течение двух лет (всего четыре курса), вторая — инъекции плацебо (изотонический раствор натрия хлорида) по аналогичной схеме. В качестве сопутствующей терапии назначался ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по индексу выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario McMaster Universities OA Index — WOMAC) между группами оказались достоверными. Достоверное снижение скованности в группе Алфлутопа наблюдалось к третьему визиту ($p < 0,001$). Статистически значимое улучшение качества жизни отмечено к шестому визиту только в группе Алфлутопа ($p = 0,0045$). Пациенты основной группы сократили прием НПВП в 79% случаев и отменили их в 21% случаев. Достоверное замедление сужения суставной щели отмечено у пациентов, получавших Алфлутоп, в отличие от пациентов, получавших плацебо ($p = 0,0003$). Через три месяца лечения Алфлутопом наметилась тенденция к уменьшению уровня маркера деградации хряща С-концевых перекрестных телопептидов коллагена II типа (СТХ-II). В группе плацебо уровень СТХ-II не изменился. Исходя из полученных результатов авторы исследования сделали вывод о структурно-модифицирующем эффекте Алфлутопа при ОА коленных суставов.

Эффективность периартикулярного введения Алфлутопа у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата, а также с энтезопатиями надостной и/или подлопаточной мышц продемонстрирована в нескольких исследованиях [12, 13]. Курсовое введение препарата в болевые точки, соответствующие энтезисам пораженных мышц, приводило к уменьшению болей в плечевом суставе, увеличению объема движений, снижению дозы принимаемых НПВП. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании О. С. Левина и соавт. препарат назначался при вертеброгенной люмбоишиалгии хронического течения на фоне спондилоартроза. В исследовании сравнивалась эффективность внутримышечного и паравертебрального способов введения Алфлутопа. Авторы делают вывод о статистически значимом снижении интенсивности болевого синдрома при паравертебральном введении по сравнению с плацебо [14].

Препарат назначается по следующим схемам:

- При ОА крупных суставов — внутрисуставно по 2 мл один раз в три дня (шесть введений) с последующим внутримышечным введением по 1 мл ежедневно на протяжении 20 дней*.
- При спондилоартрозе — паравертебрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных позвоночных сегментов дважды в неделю (пять введений) с последующим внутримышечным введением по 1 мл ежедневно в течение 20 дней*.
- При генерализованном остеоартрозе — глубоко внутримышечно по 1 мл в день (всего 20 инъекций)*.

Таким образом, имеющиеся данные о высокой клинической эффективности и безопасности препарата Алфлутоп, обладающего отчетливым симптом- и структурно-модифицирующим действием, позволяют рекомендовать его применение в качестве базисной терапии у больных с такими костно-мышечными нарушениями, как гонартроз, спондилоартроз, тендиниты, энтезиты, в том числе у больных с коморбидностью, при необходимости длительной терапии ОА и ограничении приема НПВП. ■

* Курс лечения целесообразно повторить через шесть месяцев.

Литература

1. *Kristjansson B., Honsawek S.* Current perspectives in mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis // Stem Cells Int. 2014: 194318. DOI: 10.1155/2014/194318.
2. *Kraus V. B., Blanco F. J., Englund M.* et al. // Osteoarthritis Cartilage. 2015; 23 (8): 1233–1241.
3. *Van der Esch M., Knoop J., van der Leeden M.* et al. // Osteoarthritis Cartilage. 2015; 23 (4): 544–549.
4. *Шостак Н. А., Правдюк Н. Г.* Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению // РМЖ. 2016. № 22. С. 1476–1480.
5. *Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Каратеев А. Е.* и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (3): 247–265. DOI: 10.14412/1995–4484–2016–247–265.
6. *Шостак Н. А., Правдюк Н. Г., Тимофеев В. Т., Абельдяев Д. В.* Региональные болевые синдромы мягких тканей в практике терапевта // РМЖ. 2017. № 9. С. 648–652.
7. Deconstructing Chronic Low Back Pain in Older Adults: Summary Recommendations // Pain Med. 2016; 17 (12): 2238–2246. DOI: 10.1093/pm/pnw267.
8. https://en.wikipedia.org/wiki/GALS_screen.
9. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение хронической боли в спине в общей врачебной практике». Ассоциация врачей общей практики. М., 2013.
10. *Olariu L., Brindusa D., Buse E., Pyatigorskaya N. V., Pavlov A.* «In vitro» chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // Romania Biotechnological Letters. 2016, vol. 22, № 6.
11. *Алексеева Л. И., Шарапова Е. П., Таскина Е. А.* и соавт. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 174–177.
12. *Салихов И. Г., Волкова Э. Р., Якупова С. П.* Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 2. С. 59–61.
13. *Хитров Н. А.* Периартрит плечевого сустава — современные пути лечения // Consilium Medicum. 2010. № 1. С. 65–70.
14. *Левин О. С., Олюнин Д. Ю., Голубева Л. В.* Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004. № 4. С. 80–84.

АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

- Достоверное уменьшение боли
- Улучшение функции суставов
- Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*

BIOTEHNOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177

РУ ПN012210/01

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Кашель, место фенспирида в терапии (детская, взрослая практика)

Л. М. Панасенко, *доктор медицинских наук, профессор*
Е. И. Краснова[1]**,** *доктор медицинских наук, профессор*
С. А. Семенникова
Е. В. Задорина-Хуторная

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, *Новосибирск*

Резюме. Дана краткая клиническая характеристика, определены основные подходы к лечению острого бронхита. Отмечен высокий противовоспалительный, бронхолитический, мукоактивный и противокашлевой эффекты препарата фенспирида гидрохлорида в комплексном лечении бронхита у детей.
Ключевые слова: дети, болезни органов дыхания, острый простой бронхит, противовоспалительная терапия, фенспирид гидрохлорид.

Abstract. The brief clinical characteristic was given, main approaches to treatment of acute bronchitis were defined. High anti-inflammatory, broncholytic, mucoactive and antitussic effects of fenspirid hydrochloride in complex therapy of bronchitis in children were highlighted.
Keywords: children, respiratory diseases, acute bronchitis, anti-inflammatory therapy, fenspirid hydrochloride.

По данным официальной статистики, болезни органов дыхания стабильно находятся на первом месте в структуре общей заболеваемости детей Российской Федерации, составив в 2016 году 52%. Такая же ситуация сохраняется на территории Новосибирской области, где болезни органов дыхания составили 46,4% (2013 г.— 45,7%; 2012 г.— 43,9%; 2011 г.— 44,0%; 2010 г.— 43,0%) [1]. Уровень общей заболеваемости детей от 0 до 14 лет, по данным обращаемости, составил в 2015 г. 236353,8; из них на болезни органов дыхания приходится 124999,3 случая на 100000 детей. Заболеваемость подростков в возрасте 15–17 лет значительно ниже (в 2015 г. 75817,3 случая на 100000 детей), что от общей заболеваемости (224162,4) составило 33,8%. Следует отметить, что за последние годы (2010–2016) возросла заболеваемость болезнями органов дыхания как среди детей (на 12,1%), так и подростков (на 14,7%), причинами чего может быть рост аллергической патологии — аллергического ринита, бронхиальной астмы и других видов обструктивной патологии легких [2]. Однако известно, что показатели распространенности болезней органов дыхания по официальным статистическим данным, как правило, основываются на показателях, полученных при обращаемости пациентов в лечебные учреждения, и это не соответствует истинной распространенности заболеваний [3, 4].

В структуре бронхолегочной патологии среди заболеваний нижних дыхательных путей безусловным лидером является бронхит — полиэтиологическое заболевание, в основе которого лежит воспаление слизистой оболочки бронхов, а клиническими проявлениями являются кашель, образование мокроты при поражении мелких бронхов, одышка.

Актуальность проблемы бронхита в детском возрасте очевидна и обусловлена:

- высокой заболеваемостью;
- высокой частотой формирования пневмонического процесса на фоне текущего бронхита;
- склонностью заболевания к затяжному, рецидивирующему, осложненному течению;
- способностью бронхита (преимущественно рецидивирующего) создавать предпосылки для развития бронхиальной гиперреактивности с последующим формированием обструктивных форм заболевания, бронхиальной астмы;
- большими экономическими затратами на лечение (особенно рецидивирующих, обструктивных, хронических форм заболевания) как непосредственно для семьи больного ребенка, так и для органов здравоохранения в целом;
- высоким риском формирования хронических форм бронхолегочных заболеваний: хронического бронхита, хронического обструктивного бронхита, а в зрелом возрасте — хронической обструктивной болезни легких, что может привести к инвалидности [5].

Заболеваемость острым бронхитом в России составляет в среднем 75–250 на 1000 детей в год, т. е. на 2 порядка выше, чем пневмонией. Наиболее часто у детей бронхит встречается в возрастной категории 1–3 лет. Бронхит на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), в том числе повторный, наблюдается особенно часто у детей до 6 лет в зонах промышленного и бытового (пассивное курение, печи, плиты) загрязнения воздуха, что может быть связано с бронхиальной гиперреактивностью.

Этиология и патогенез

Острый бронхит в большинстве случаев является проявлением респираторно-вирусной инфекции, наиболее часто его вызывают вирус парагриппа, а также рино-, РС-, корона-, метапневмо- и бокавирусы.

Около 10% случаев бронхита у детей старше 5 лет, особенно в осеннем периоде, связаны с инфекцией Mycoplasma pneumoniae. *Chlamydia trachomatis* может вызывать бронхит у детей первых меся-

[1] Контактная информация: krasnova-inf@rambler.ru

цев жизни, *Chlamydophila pneumoniae* — у подростков.

Бактериальный бронхит в детском возрасте встречается менее чем в 20% случаев и, как правило, является осложнением изначально вирусного процесса в дыхательных путях, т.е. бактериальной суперинфекцией. Бактериальный процесс более характерен для затяжных, хронических форм заболевания и для детей с дефектами мукоцилиарного аппарата, аномалиями развития трахеобронхиального дерева, депрессией иммунных реакций организма, нарушением анатомии дыхательных путей. Бактериальная этиология может быть обусловлена *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Бактериальный трахеобронхит осложняет стеноз гортани и, как первичное заболевание, у детей наблюдается редко. Особую группу составляет аспирационный бронхит, связанный с привычной аспирацией пищи у детей грудного и раннего возраста, этиопатогенез которого обусловлен не только агрессивным физико-химическим действием аспирата, но и смешанной кишечной флорой [6].

По условиям инфицирования ребенка, с учетом причинно-значимой микрофлоры, все бактериальные процессы в дыхательных путях принято делить на:

- внебольничные (ненозокомиальные, или амбулаторные);
- внутрибольничные (госпитальные, или нозокомиальные).

В этиологии внебольничного бронхита основными бактериальными возбудителями являются условно-патогенные пневмотропные микроорганизмы, являющиеся частью обычной флоры дыхательных путей. Среди огромного многообразия бактерий-возбудителей инфекций респираторного тракта наибольший удельный вес имеет *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк). Более 50% случаев заболеваний дыхательных путей в детском возрасте связаны именно с этим патогеном. Однако микробиологическое/серологическое исследование вне сезона эпидемических вспышек ОРВИ в 10% случаев позволяет обнаружить участие в развитии бронхита таких возбудителей, как *Bordetella pertussis* и *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamydophila pneumonia*. Возбудители коклюша и паракоклюша способны быть причиной бронхита у ранее иммунизированных детей, поскольку известно, что только после перенесенной инфекции (коклюша, паракоклюша) формируется стойкий пожизненный иммунитет, тогда как после плановых вакцинаций сила поствакцинального иммунитета значительно снижается через 3 года и полностью исчезает через 10–12 лет.

В этиологии внутрибольничного бронхита большое значение имеет эпидемиологическая обстановка в стационаре, где лечится ребенок. При внутрибольничном инфицировании причиной бронхита может быть грамотрицательная инфекция (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др.), полирезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*. Роль этих возбудителей существенно возрастает на фоне длительных, повторных курсов антибиотикотерапии. Они способны серьезно повреждать мукоцилиарный клиренс, вызывать глубокую деструкцию эпителия дыхательных путей, приводить к воспалительному поражению всех слоев стенки бронха (панбронхиту). В ходе воспалительной реакции, как правило, продуцируется большое количество цитокинов и ферментов, которые, концентрируясь в слизистой оболочке, усугубляют деструкцию эпителия, разрушают структуру эластина, способствуют формированию необратимых морфологических изменений стенки бронхов [5].

Предрасполагающими факторами к развитию бронхита у детей первых лет жизни являются относительная узость дыхательных путей (особенно у мальчиков), наличие гиперплазии железистой ткани, склонность к отеку и экссудации, секреция более вязкой мокроты (достаточно хорошо развиты М-холинорецепторы), податливость хрящей, ригидность грудной клетки, меньший объем гладких мышц, особенности строения диафрагмы, меньшая эластичность легочной ткани, низкая коллатеральная вентиляция; перинатальная патология; рахит, гипотрофия, тимомегалия, аномалии конституции; отягощенный аллергологический анамнез; гиперреактивность бронхов; раннее искусственное вскармливание; перенесенные респираторные заболевания на первом году жизни [7].

Что касается экологической обстановки, то уровень загрязнения атмосферного воздуха на территориях отдельных регионов Российской Федерации значительно различается. Наиболее высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха отмечались в Сибирском (Забайкальский край, Новосибирская область, Красноярский край, Кемеровская область) и Дальневосточном федеральных округах. Наблюдались превышения в 5,0 и более раз гигиенических среднесуточных нормативов по содержанию в атмосферном воздухе бензапирена, взвешенных веществ, серы диоксида, бензола, формальдегида, азота диоксида, сероводорода и других загрязняющих веществ [8]. На уровень загрязнения атмосферного воздуха оказывают влияние автотранспортные средства, использующие низкокачественное моторное топливо, а также небольшие, но многочисленные промышленные и другие объекты, эксплуатирующие наземные и низкие источники выбросов. Важным источником загрязнения воздуха, особенно в сельских районах, в холодное время года является сжигание торфа, дров, угля, палет и другой биомассы для обогрева домов.

Недостаточное или неадекватное питание также играет определенную роль в развитии заболевания. Более чем у 80% населения страны сохраняется дефицит потребления белка и избыточное потребление жира (95,3%). Низкий уровень потребления углеводов в рационах питания населения большинства субъектов Российской Федерации (96,0%) обусловлен прежде всего недостаточным использованием в питании овощей и фруктов [8].

Из социальных факторов существенное значение придается ранней социализации ребенка, т. е. резкому увеличению контактов с окружающими их взрослыми и особенно детьми (в частности, высока заболеваемость детей в первые 1–2 года посещения детских дошкольных учреждений), пассивному и активному курению, неправильной организации отдыха.

Наиболее ярким клиническим примером воспаления в педиатрической практике служат острые и хронические заболевания дыхательных путей. Слизистая оболочка респираторного тракта является хорошим естественным барьером для патогенных микроорганизмов и неинфекционных частиц, при этом физиологические механизмы защиты всех отделов респираторного тракта схожи. В норме существует баланс между агрессивными факторами внешней среды и защитной системой организма. Это равновесие неустойчиво, и при наличии вирусной или бактериальной инфекции, при переохлаждении, курении, значительном загрязнении воздуха, а также у пациентов с врожденными аномалиями органов дыхания развивается воспаление. Роль воспаления при респираторной инфекции состоит в захвате и уничтожении патогенов, однако выраженная воспалительная реакция, как правило, вызывает повреждение тканей, и процесс приобретает характер замкнутого патологического круга.

Повреждающие факторы активируют каскад иммунных реакций, способ-

ствующих дегрануляции тучных клеток и базофилов и выходу их них гистамина, серотонина и других медиаторов воспаления. Из цитокинов необходимо отметить участие в воспалительной реакции ФНО-α, что имеет как положительную сторону в виде усиления цитотоксичности макрофагов, что способствует элиминации патогена, так и отрицательную, связанную с деструкцией тканей в очаге воспаления.

Основная роль в патогенезе воспаления отводится клеточным медиаторам — эйкозаноидам, источником которых является арахидоновая кислота. Арахидоновая кислота образуется при помощи фосфолипазы А2 из фосфолипидов клеточных мембран поврежденных клеток. Под действием циклооксигеназы из арахидоновой кислоты синтезируются простагландины и тромбоксан, а под действием липооксигеназы — лейкотриены. Гистамин и эйкозаноиды увеличивают проницаемость сосудов, способствуют появлению отека слизистой оболочки дыхательных путей, гиперсекреции вязкой слизи, развитию бронхоспазма и обструкции дыхательных путей.

Респираторные вирусы, стимулируя α-адренорецепторы, также способствуют повышенной продукции вязкой слизи и, кроме того, благодаря активации Н1-рецепторов, усиливают отек слизистой оболочки за счет увеличения сосудистой проницаемости и бронхоконстрикции и увеличивают объем секрета. Повышенная продукция вязкого секрета в свою очередь приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса.

Увеличение вязкости бронхиального секрета способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов на слизистых респираторного тракта, что создает благоприятные условия для развития бактериальной суперинфекции. В свою очередь микроорганизмы и их токсины ухудшают движение ресничек эпителия, нарушают дренажные функции бронхиального дерева, снижают бактерицидные свойства бронхиального секрета и местную иммунную защиту дыхательных путей с высоким риском затяжного и хронического течения воспалительного процесса. Поврежденный эпителий бронхов имеет повышенную чувствительность рецепторов к внешним воздействиям, что значительно увеличивает вероятность развития бронхоспазма и суперинфекции. Таким образом, воспаление на любом уровне респираторного тракта может привести к нарушению самочувствия ребенка и типичным клиническим симптомам (лихорадка, кашель, насморк, боль в горле и т. д.), возникновению серьезных осложнений и ухудшению качества жизни [11].

Согласно принятой в России Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей выделяют:

Острый бронхит — острое воспаление слизистой оболочки бронхов, вызываемое различными инфекционными, реже физическими или химическими факторами (J20.0–J20.9).

К симптомам вирусной интоксикации можно отнести нарушение самочувствия, познабливание, снижение аппетита, изменение настроения ребенка, вялость, слабость или чрезмерную возбудимость, нарушение сна, повышение температуры тела, головную боль, боли в мышцах преходящего характера. Характерны катаральные явления со стороны носоглотки.

К симптомам непосредственно бронхита относят кашель, появление мокроты, хрипов. Кашель является основным симптомом бронхита и возникает как следствие раздражения кашлевых рецепторов слизистой оболочки бронхов воспалительным процессом. Характер кашля и его интенсивность зависят от вида, вирулентности причинно-значимого возбудителя, степени повреждения слизистой оболочки бронхов.

Обычно в дебюте бронхита кашель преимущественно сухой, навязчивый, раздражающего характера, а при поражении гортани — лающий. Пароксизмы кашля могут завершаться откашливанием скудной слизистой мокроты. При интенсивном кашле дети могут жаловаться на боли в животе (напряжение прямых мышц живота), на болезненность в нижних отделах грудной клетки (результат длительного судорожного сокращения диафрагмы), на боли в груди, в подлопаточных областях. В течение недели кашель постепенно становится менее интенсивным, более мягким, продуктивным. Как наиболее стойкий симптом заболевания кашель может сохраняться на протяжении всего периода болезни, и часто покашливание беспокоит ребенка длительное время в периоде реконвалесценции. Однако длительный кашель (более месяца) может быть проявлением осложнений бронхита, инородного тела дыхательных путей, аномалий органов дыхания и др. и требует обязательного проведения лучевой диагностики (рентгенографического исследования грудной клетки).

Мокрота в первые дни бронхита слизистая скудная или отсутствует. В последующем количество ее нарастает, на 2-й неделе болезни она может приобретать зеленоватый оттенок за счет примеси фибрина, что не является признаком микробного воспаления. Однако при присоединении бактериальной инфекции мокрота, как правило, имеет слизисто-гнойный или гнойный характер. Чрезмерно интенсивный кашель (особенно в случаях бронхита гриппозной этиологии) может вызвать появление в мокроте прожилок крови. При нисходящем фибринозном трахеобронхите в мокроте могут появляться слепки фибрина. Физические параметры мокроты, объем секреции и прочие ее характеристики зависят от этиологии и характера воспалительного процесса в бронхах.

Из физикальных проявлений заболевания наибольшее диагностическое значение имеют аускультативные данные. Осмотр, пальпация, перкуссия грудной клетки несут существенно меньше клинической информации. Аускультативная картина весьма вариабельна. Для простого бронхита характерны жесткое дыхание, нестойкие, без определенной локализации, влажные разнокалиберные и/или сухие звучные хрипы. Хрипы, как правило, изменчивы, количество их зависит от степени заинтересованности секреторного аппарата бронхов, выраженности кашлевого рефлекса. Перкуторные изменения не характерны.

Течение острого, неосложненного бронхита обычно нетяжелое. Достаточно быстро нормализуется температура тела, исчезают явления интоксикации и катаральные явления в носоглотке. В течение 2–3 недель уменьшается и постепенно исчезает мокрота, стихает и полностью прекращается кашель. Однако в ряде случаев сроки разрешения бронхитического процесса затягиваются более 3–4 недель, и заболевание принимает затяжное течение. Затяжное течение бронхита более характерно для вирусно-бактериальной этиологии.

Причинами затяжного течения бронхита могут быть:

- осложнения бронхита (мукостаз, бронхогенные ателектазы);
- распространение воспалительного процесса на мелкие бронхи;
- бактериальное суперинфицирование;
- отсутствие полной эрадикации микроорганизма из дыхательных путей (иммунодефицитные состояния);
- анатомические особенности строения дыхательных путей и др.

Гематологические изменения неманифестны, непостоянны и зависят от этиологии бронхита. Однако иногда гемограмма позволяет решить вопрос о пре-

имущественно вирусной (лимфоцитоз), бактериальной (лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево) или аллергической (эозинофилия) природе бронхита.

Рентгенографическое исследование грудной клетки при остром бронхите обычно не показано. Однако при наличии длительного кашля (более 2–3 недель), стойких односторонних, локальных катаральных явлений в легких, в случаях необычной аускультативной картины заболевания проведение рентгенологического исследования целесообразно с целью исключения пневмонического процесса, аспирации инородного материала в дыхательные пути, бронхолегочного процесса специфической природы, онкологического заболевания и др. Рентгенологические изменения при бронхите неспецифичны и связаны в основном с изменением легочного рисунка. Для острого бронхита характерно усиление, избыточность легочного рисунка, особенно в прикорневых и нижнемедиальных отделах, перибронхиальная, периваскулярная инфильтрация (размытость, нечеткость контуров легочного рисунка), реакция корней легких (увеличение интенсивности, потеря структурности, некоторое расширение, прикорневая инфильтрация).

Критерии диагностики:

- клинические: субфебрильная температура, кашель, диффузные сухие и разнокалиберные влажные хрипы в легких;
- рентгенологические: изменение легочного рисунка (возможно усиление и повышение прозрачности) при отсутствии инфильтративных и очаговых теней в легких.

Рецидивирующий бронхит (J40.0) — повторные эпизоды острого бронхита 2–3 раза и более в течение года на фоне респираторных вирусных инфекций.

Критерии диагностики острого эпизода соответствуют клиническим и рентгенологическим признакам острого бронхита.

Встречается, как правило, у детей первых 5 лет жизни.

Хронический бронхит (J41) — хроническое распространенное воспалительное поражение бронхов [6, 9, 10].

Лечение бронхита

Лечение бронхита включает следующие лечебные мероприятия:

- этиотропную терапию;
- патогенетическую;
- симптоматическое лечение.

Острый бронхит (вирусный) обычно не требует госпитализации, рекомендованы:

- обильное питье (теплое) до 100 мл/кг в сутки;
- дренаж грудной клетки, стимуляция кашлевого рефлекса при его снижении, дыхательная гимнастика в периоде реконвалесценции.

Этиотропное лечение

С учетом этиологии бронхита педиатру чаще всего приходится решать вопрос необходимости и целесообразности противовирусной и антибактериальной терапии.

Поскольку бронхит у подавляющего большинства детей — заболевание вирусной этиологии, определенное значение в лечении могут иметь противовирусные препараты. Однако широкого распространения противовирусная терапия в лечении бронхита у детей в настоящее время не получила. Это связано с тем, что препаратов, обладающих противовирусной активностью, доказанной в ходе клинических испытаний и разрешенных в детской практике, немного, основным условием их эффекта является раннее назначение (с появлением первых симптомов ОРВИ), что не всегда возможно, многие препараты обладают серьезными побочными эффектами или имеют возрастные ограничения.

Антибактериальная терапия (АБТ) актуальна в лечении заболеваний нижних дыхательных путей у детей. Этот вид лечения должен быть обоснован, эмпирически подобран и направлен на подавление бактериальных патогенов. Необоснованная АБТ в педиатрии — достаточно частое явление, что связано с трудностями дифференциальной диагностики между вирусными и бактериальными инфекциями в детском возрасте, а также желанием врача подстраховаться. Известно, что антибиотики эффективны только при заболеваниях бактериальной природы и не оказывают лечебного воздействия на болезни вирусной этиологии. Необоснованное применение этой группы препаратов имеет риск серьезных нежелательных и побочных эффектов, ведущими из которых являются нарушение микробного биоценоза кишечника, формирование и распространение резистентных штаммов микробов, сенсибилизация организма ребенка, прямое токсическое воздействие и др.

При бронхите — заболевании преимущественно вирусной природы — назначение антибиотиков всегда требует взвешенного подхода с обоснованием необходимости и целесообразности применения этого вида лечения у каждого конкретного больного. Включение антибиотиков в терапию целесообразно только при признаках активности бактериальной инфекции.

Показанием к назначению АБТ у детей с бронхитом могут служить:

- наличие лихорадки (t свыше 38 °С в течение более 3 дней), особенно у детей раннего возраста;
- признаки интоксикации (вялость, слабость, потеря аппетита, рвота и др.);
- наличие обильной гнойной мокроты в сочетании с интоксикацией;
- наличие очага острой или хронической инфекции на фоне текущего бронхита (гнойного отита, ринита, синусита, лимфаденита и др.);
- затяжной (свыше 2 недель) или рецидивирующий характер течения заболевания;
- недоношенность или малый возраст ребенка (до 6 мес) с низкими показателями здоровья;
- неблагоприятный преморбидный фон заболевания (гипотрофия, анемия, рахит; на фоне ИДС, аномалий и пороков развития, генетически обусловленных заболеваний, тяжелой энцефалопатии и другой тяжелой соматической патологии);
- обострение хронического бронхита с клинико-лабораторными признаками активности бактериальной инфекции;
- госпитальный бронхит.

С целью обоснования применения АБТ при бронхите целесообразно лабораторное подтверждение активности бактериальной инфекции исследованием гемограммы, выделением возбудителя из мокроты. Именно выделение причинно-значимого возбудителя путем бактериологического исследования существенно повышает шансы на успех АБТ.

При остром бронхите, сопровождающемся признаками бактериальной инфекции, обусловленной типичной бактериальной флорой, в некоторых случаях рекомендовано рассмотреть использование амоксициллина в дозировке 70 мг/кг/сут курсом 5–7 дней.

Следует помнить, что применение антибактериальных препаратов даже в случае подозрения на наличие бактериальной этиологии острого бронхита должно быть обосновано тяжестью состояния и/или лабораторными маркерами бактериального воспаления [6].

При бронхите, вызванном *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* и *Chlamydophila psittaci*, рекомендовано назначение макролидов. На какой пре-

парат следует обратить преимущественное внимание? Азитромицин образует наиболее высокую тканевую концентрацию среди всех макролидов, менее гепатотоксичен, проникает в нейтрофилы. Лечение атипичной флоры комбинацией «азитромицин + симптоматическая терапия» показало 100%-ю эффективность по сравнению с 77,2% только симптоматической терапии [12].

Абсолютным показанием для назначения антибиотиков при хронических бронхолегочных заболеваниях является обострение инфекционно-воспалительного процесса в бронхах.

Сложность выбора антибиотиков при рецидивирующей и хронической патологии заключается в необходимости повторных курсов лечения в связи с частыми обострениями. Последнее может способствовать развитию резистентности этиологически значимых бактерий, снижению эффективности антибиотиков, повышению риска развития побочных и аллергических реакций. Кроме того, нередко эрадикация бактерий опережает клиническую эффективность при сохранении активности хронического воспалительного процесса в бронхах, что диктует необходимость включения в комплексную терапию неспецифических противовоспалительных препаратов.

Принципы патогенетической терапии

Успех лечения бронхита часто определяют методы воздействия на основные звенья патогенеза и симптомы заболевания (воспаление слизистой оболочки бронхов, кашель, формирование мокроты, обструкция и др.).

Программа патогенетического лечения должна строиться индивидуально у каждого конкретного больного с учетом возраста, ведущих симптомов заболевания, характера и особенностей течения, наличия осложнений.

Основные задачи патогенетической терапии любого клинического варианта бронхита:

- подавление воспаления слизистой оболочки;
- нормализация функции секреторного аппарата и работы мукоцилиарного транспорта;
- влияние на кашлевой рефлекс;
- восстановление бронхиальной проходимости (при необходимости).

Известно, что воспалительный процесс в дыхательных путях не завершается только устранением причины, его вызвавшей, а требует противовоспалительной терапии, направленной на морфологическое и функциональное восстановление структур бронхолегочной системы. Современная противовоспалительная терапия должна быть направлена не только на подавление и элиминацию из организма повреждающего агента (микробиоты, причинно-значимого антигена и др.), но и на снижение проявлений интенсивности уже «запущенной» воспалительной реакции путем блокады выработки биологически активных веществ — медиаторов воспаления. Доказано, что именно неконтролируемая продукция медиаторов воспаления и их концентрация в слизистой оболочке бронхов могут играть решающую роль в поддержании воспаления, морфологической перестройке эпителия, формировании осложненных, рецидивирующих форм заболевания, в хронизации бронхолегочного процесса [5, 13, 14].

Особого внимания заслуживает острый бронхит с синдромом бронхиальной обструкции. В случае первого эпизода, в зависимости от выраженности степени бронхиальной обструкции, рекомендовано назначение ингаляционных β2-агонистов или комбинированных препаратов (например, ипратропия бромид + фенотерол) через небулайзер, с добавлением к препарату 0,9% раствора натрия хлорида или в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со спейсером с соответствующей лицевой маской или мундштуком, обычно до 3 раз в день. Следует обязательно оценить клинический эффект применения бронхоспазмолитических препаратов. При отсутствии эффекта — рассмотреть вопрос о целесообразности их назначения. Не следует использовать пероральные формы бронхоспазмолитиков, в том числе аминофиллин в связи с высокой вероятностью развития побочных эффектов.

При подостром и прогрессирующем характере нарастания проявлений, сопровождающихся гипоксемией (SaO_2 менее 95%), а также в случае сохраняющихся симптомов или при повторном их появлении после отмены β2-агонистов рекомендовано назначение ингаляционных кортикостероидов (например, будесонида, ипратропия бромида) через небулайзер.

В случае проведения дифференциальной диагностики с бронхиальной астмой при длительно сохраняющемся кашле у детей exjuvantibuso не могут быть назначены курсом до 2–3 месяцев с обязательной регулярной последующей оценкой эффекта проводимой терапии.

Важное место в лечении бронхита занимают муколитические и мукорегуляторные средства (например, амброксол, карбоцистеин), действие которых направлено на улучшение дренажной функции легких и бронхов, мукоцилиарного клиренса и уменьшение обструкции бронхов, облегчение кашля и выделения мокроты.

Лечение рецидивирующего бронхита в остром периоде проводится в основном по той же схеме, что и острого бронхита. В качестве базисного лечения при остром, в том числе обструктивном, бронхите рекомендуется противовоспалительная терапия, в частности, препараты Эриспирус и Эреспал, содержащие фенспирида гидрохлорид, с оптимальным фармакологическим эффектом при заболеваниях респираторного тракта. Они выпускаются в виде таблеток, содержащих 80 мг фенспирида (для взрослых) и сиропа (для детей) во флаконе по 150 мл (в 1 мл сиропа содержится 2 мг фенспирида). Взрослым после 18 лет фенспирид назначается по 1 таблетке 2 раза в день — суточная доза составляет 160 мг. Максимально доза может быть увеличена до 1 таблетки 3 раза в день (до 240 мг/сут). Детям препарат используется только в сиропе из расчета 4 мг/кг/сут, назначается после еды 2 раза в день.

По своему химическому строению и фармакологическим свойствам фенспирид не является ни стероидом, ни нестероидным противовоспалительным средством, регулирует метаболизм арахидоновой кислоты, точкой его приложения является фосфолипаза А2. Фенспирид влияет непосредственно на поступление в клетку кальция, регулирующего активность фосфолипазы А2, таким образом уменьшая ее активность. Снижает синтез не только простагландинов, но и лейкотриенов, таким образом проявляется выраженное противовоспалительное действие. Фенспирид не дает побочных эффектов, свойственных кортикостероидам и нестероидным противовоспалительным средствам, но также не обладает и болеутоляющим, антиагрегантным и жаропонижающим свойствами.

Противовоспалительный эффект фенспирида не ограничивается влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Он обладает широким спектром противовоспалительной активности, включающим в себя регуляцию других медиаторов воспаления, в том числе таких, как провоспалительные цитокины и гистамин. Из всех цитокинов, участвующих в воспалении, фенспирид в наибольшей степени ингибирует ФНО-α. Фенспирид снижает миграцию клеток воспаления за счет уменьше-

ния образования факторов хемотаксиса и интерлейкина-8, что значительно уменьшает процессы альтерации респираторного эпителия. Фенспирид блокирует Н1-гистаминовые рецепторы, оказывая антигистаминное и противоотечное действие. Кроме того, препарат ингибирует α1-адренорецепторы, которые стимулируют секрецию вязкой слизи. Вместе с тем блокада α1-адренорецепторов при передозировке препарата может привести к снижению артериального давления.

Таким образом, противовоспалительный механизм действия фенспирида обусловлен блокированием Н1-гистаминовых и α-адренергических рецепторов, уменьшением образования лейкотриенов, фактора некроза опухоли-α и других медиаторов воспаления, подавлением миграции эффекторных воспалительных клеток и активации клеточных рецепторов. Следовательно, фенспирид уменьшает действие основных патогенетических факторов, способствует уменьшению гиперсекреции, нормализации объема и вязкости бронхиального секрета, гиперреактивности и обструкции бронхов [11]. Кроме того, фенспирид оказывает положительный эффект на мукоцилиарный клиренс.

В последние годы фенспирид успешно применяется в качестве противовоспалительного препарата при острых, рецидивирующих и хронических заболеваниях органов дыхания [16].

На симпозиуме «Здоровье ребенка и здравый подход к его лечению» была представлена наблюдательная программа по лечению ОРВИ у детей препаратом фенспирид в сиропе/Эриспирус [12]. Согласно данным исследований, применение Эриспируса увеличивает число выздоровевших детей в течение 4–5 дней до 71,3% (53,8% — без фенспирида). Преимущества применения препарата Эриспирус подтверждены с точки зрения клинической эффективности (сокращает длительность болезни), снижения стоимости лечения и безопасности.

Препарат рекомендуется в суточной дозе 4 мг/кг. Максимальная концентрация в плазме достигается через 6 часов после приема препарата внутрь. До 90% фенспирида выводится из организма через почки, оставшаяся небольшая часть — через кишечник; период полувыведения составляет 12 часов.

Министерство здравоохранения РФ включило фенспирид в стандарты медицинской помощи детям:

- стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при острых назофарингите, ларингите, трахеите и острых инфекциях верхних дыхательных путей легкой степени тяжести;
- стандарт первичной медико-санитарной помощи при остром синусите;
- стандарт первичной медико-санитарной помощи при хроническом синусите;
- стандарт специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней степени тяжести.

Таким образом, для лечения острой респираторной инфекции с симптомами острого трахеита, острого простого и обструктивного бронхита рациональна монотерапия фенспиридом более чем в 70% случаев, что сокращает периоды сухого и влажного кашля и позволяет избежать полипрагмазии (назначения больным детям нескольких препаратов одновременно — муколитиков, мукокинетиков, бронхолитиков и антигистаминных). Безопасность лечения фенспиридом в амбулаторных условиях делает возможным его широкое использование для лечения кашля у взрослых и детей [7, 16–18].

Бронхит, как и ОРВИ, — самый частый повод лекарственной терапии. Десятки «средств от кашля» и их агрессивная реклама ведут к избыточному лечению, полипрагмазии и излишним расходам на лечение.

Не рекомендовано применение при остром бронхите у детей антигистаминных препаратов, физиопроцедур в связи с отсутствием доказательств их эффективности, также применение горчичников, жгучих пластырей, банок в связи с тем, что вред от их применения существенно превышает возможную пользу.

Назначение противокашлевого средства центрального действия показано только в отдельных случаях коротким курсом при сухом мучительном, болезненном кашле при отсутствии хрипов в легких и других признаков бронхообструкции.

Неотъемлемой составляющей комплекса лечения и реабилитации являются лечебная физкультура и специальные ее методы (дренажное положение, вибромассаж грудной клетки, упражнения на гимнастических мячах, батуте, дыхательная гимнастика и др.), а также дозированные спортивные упражнения. ■

Литература

1. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2014 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Выпуск 14 / Под общ. ред. к.м.н. О. В. Стрельченко. ООО «Сибирское университетское издательство», 2015. 270 с.
2. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М., 2015. С. 160–161.
3. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М.: Союз педиатров России. 2004. 46 с.
4. *Модестов А. А., Сокович О. Г., Терлецкая Р. Н.* Современные тенденции заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения Российской Федерации // Сибирское медицинское обозрение. 2008. № 6. 17 с.
5. *Сорока Н. Д.* Острый бронхит у детей: состояние проблемы, актуальные пути решения // Педиатрия. 2013. Т. 92. № 6. С. 106–114.
6. Клинические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации. Острый бронхит у детей. М.: Союз педиатров России. 2016. 26 с.
7. *Романова Т. А., Сысоева Н. Я., Руднева Е. И., Рубцова Л. В., Восковская Л. Н.* Клиническая эффективность фенспирида в комплексном лечении острого обструктивного бронхита у детей // Педиатрия. 2013. Т. 92. № 5. С. 85–88.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. 206 с.
9. *Баранов А. А., Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д.* (ред.) Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. М.: Союз педиатров России, 2011. 208 с.
10. *Таточенко В. К.* Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. 2-е изд-е, доп. М.: ПедиатрЪ, 2012. 479 с.
11. *Локшина Э. Э., Зайцева О. В.* Современные возможности противовоспалительной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. 62: 1. С. 127–133.
12. Пострелиз симпозиума «Здоровье ребенка и здравый подход к его лечению» // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. 61: 6. С. 119–122.
13. *Середа Е. В.* Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической тактики // Фарматека. 2002. 11. С. 38–44.
14. *Сорока Н. Д.* Бронхиты у детей: Пособие для врачей. СПб: Издательский дом «СПб МАПО», 2006. С. 77–81.
15. *Середа Е. В., Лукина О. Ф., Селимзянова Л. Р.* Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 5. С. 77–86.
16. *Черненков Ю. В., Гуменюк О. И., Попова И. Ю., Раскина Е. Е., Добло Н. Н.* Опыт использования препарата фенспирид гидрохлорид при лечении острых респираторных заболеваний у детей в амбулаторной практике // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 1. С. 95–98.
17. *Сорока Н. Д., Коршунова Е. В., Гомозова С. П., Власова Т. Г., Котельникова В. Н.* Эффективность и безопасность применения фенспирида гидрохлорида в лечении детей и подростков в раннем реабилитационном периоде внебольничных пневмоний // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 2. С. 120–127.
18. *Муратова Н. Г., Попова И. В., Беляков В. А., Вязникова М. Л.* Опыт применения фенспирида гидрохлорида в лечении острых внебольничных пневмоний у детей раннего возраста // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 3. С. 114–117.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики	01.02–01.03	1 мес
Эндокринология	РМАНПО, кафедра эндокринологии, Москва	Эндокринологи	10.01–06.02	1 мес
Акушерство и гинекология	РМАНПО, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	15.01–10.02	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	15.01–10.02	1 мес
Диетология	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи, врачи лечебных специальностей	15.01–10.02	1 мес
Инфекционные болезни	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	11.01–07.02	1 мес
Кардиология	РМАНПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	17.01–28.02	1 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАНПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	09.01–05.02	1 мес
Психиатрия-наркология	РМАНПО, кафедра наркологии, Москва	Психиатры-наркологи	09.01–05.02	1 мес
Неврология	РМАНПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	11.01–07.02	1 мес
Нефрология	РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	15.01–10.02	1 мес
Пульмонология	РМАНПО, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	10.01–06.02	1 мес

Все дети болеют!
Мамины вопросы
ИЗОПРИНОЗИН
БЕРЕЖНОЕ* ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки**
Таблетки
ИЗОПРИНОЗИН
Инозин пранобекс
500 мг
50 ТАБЛЕТОК
Группировочное название: Инозин пранобекс &. Лекарственная форма: таблетки 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство. Показания к применению: лечение гриппа и других ОРВИ; инфекции, вызываемые вирусом Herpes simplex 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов: генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит, опоясывающий лишай, ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция: папилломы гортани/голосовых связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция гениталий у мужчин и женщин, бородавки; контагиозный моллюск. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; подагра; мочекаменная болезнь; аритмии; хроническая почечная недостаточность; детский возраст до 3 лет (масса тела до 15-20 кг). Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Таблетки принимают внутрь после еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза взрослым и детям с 3 лет (масса тела от 15-20 кг) составляет 3-4 г/день, для детей – 50 мг/кг/сутки. Побочное действие (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; зуд; головная боль, головокружение, слабость; боль в суставах, обострение подагры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.
Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ИЗОПРИНОЗИН. Регистрационный номер: П N015167/01 от 18.09.2008. Торговое название: ИЗОПРИНОЗИН. Международное непатентованное название или группировочное название: Инозин пранобекс &. Лекарственная форма: таблетки 500 мг. Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство. Показания к применению: лечение гриппа и других ОРВИ; инфекции, вызываемые вирусом Herpes simplex 1-го, 2-го, 3-го и 4-го типов: генитальный и лабиальный герпес, 500 мг/кг в сутки, разделенная на 3-4 приема. Взрослым – по 6-8 таблеток в сутки, детям – по ½ таблетки на 5 кг/массы тела в сутки. При тяжелых формах инфекционных заболеваний доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 4-6 приемов. Максимальная суточная доза для взрослых
Способ применения и дозы (Полная информация – см. Инструкцию по применению): Таблетки принимают внутрь после еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая доза взрослым и детям с 3 лет (масса тела от 15-20 кг) составляет

За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235/36 | www.teva.ru | инозин пранобекс, таблетки 500 мг | возможны побочные действия, необходимо ознакомиться с инструкцией. Разрешен с 3 лет (масса тела от 15–20 кг). *Инозин пранобекс является веществом, которое не оказывает влияния на функции здоровых клеток и имеет благоприятный профиль безопасности (1,2,4,5). **Инозин пранобекс обладает неспецифическим противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью, способствует снижению продолжительности симптомов заболевания и снижает потребность в применении антибактериальных препаратов и других иммуномодуляторов (1-5).

1. Л.В. Осидак, В.В. Зарубов, Е.В. Образцова, Е.С. Эрман, В.П. Дриневский. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2008, №4. С. 35-41.
2. Л.В. Осидак, Е.В. Образцова. Эффективность молекулы инозин пранобекс в терапевтической и педиатрической практике. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы №4/2012. С. 26-32.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринозин (инозин пранобекс), таблетки 500 мг П N015167/01.
4. Л.В. Осидак, Е.В. Образцова. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекс в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей. Лечащий врач, ноябрь, 2012.
5. М.Ю.Елисеева, В.Н.Царев, К.Н.Масихи, Л.В.Осидак, И.Ф.Баринский, Т.В.Царева, О.А.Мынбаев. Вспомогательная иммунотерапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей. Справочник поликлинического врача. № 9. 2010. С. 7-14

teva

Реклама

РУ Номер ПН015167/01 от 18.09.2008. Лиц.: ФС-99-02-000920 от 09 сентября 2009, ФС-99-02-0020024 от 18 октября 2011

ISPR-RU-00341-DOK_PHARM

Эриспирус® ПРАВИЛЬНЫЙ СТАРТ — ХОРОШИЙ РЕЗУЛЬТАТ!

Фенспирид

Назначение препарата Эриспирус® при острых респираторных инфекциях дыхательных путей и лор-органов*** приближает выздоровление[2,3]

- Оказывает противовоспалительное действие[1]
- Препятствует развитию бронхоспазма*,[1]
- Способствует снижению гиперсекреции мокроты**,[1]

Реклама.

* Оказывает антибронхоконстрикторное действие. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®. ** Фенспирид блокирует альфа-адрено рецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением секреции бронхиальных желез. *** В рамках показаний к применению препарата Эриспирус®. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®. 2. Геппе Н.А. Программа «Эльф»: эффективность и безопасность использования Эреспала при острых респираторных заболеваниях у детей // Cons. Med. Педиатрия (Прил.), 2005; 1: 29–32; 3. 3. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний // Cons. Med., 2003, Т. 5, № 10.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Эриспирус®. МНН: фенспирид. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: сироп, таблетки. РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА: ЛП-002715, ЛП-002853. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: заболевания верхних и нижних дыхательных путей: ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит (для сиропа: на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее); бронхиальная астма (в составе комплексной терапии); респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе; инфекционные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем, когда показана стандартная терапия антибиотиками; синусит и отит различной этиологии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к фенспириду и другим компонентам препарата; беременность; период лактации; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (сироп); детский возраст до 2 лет (сироп), детский возраст до 18 лет (таблетки). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для сиропа: внутрь, перед едой. Взрослые и подростки: 9-18 мерных ложек сиропа в сутки (45-90 мл). Суточная доза препарата может быть разделена на несколько приемов (от 3 до 6). Дети от 2 лет: рекомендуемая доза 4 мг/кг/сут. Масса тела меньше 10 кг: 2-4 мерные ложки сиропа в сутки (10-20 мл). Масса тела больше 10 кг: 6-12 мерных ложек сиропа в сутки (30-60 мл). Суточная доза препарата может быть разделена на несколько приемов (от 2 до 4). Продолжительность терапии определяется врачом. Для таблеток: внутрь, перед приемом пищи, взрослые старше 18 лет. По 1 таблетке 2 раза в день (160 мг фенспирида) (утром и вечером). В случае острых состояний рекомендуется принимать по 1 таблетке три раза в день (240 мг фенспирида). Максимальная суточная доза составляет 240 мг. Продолжительность терапии определяется лечащим врачом. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастральной области. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: с осторожностью бактериальные и грибковые инфекции, сахарный диабет, одновременный прием седативных препаратов. В случае возникновения инфекций дыхательной системы, вызванной бактериями или грибками, фенспирид рекомендуется назначать только в сочетании с антибактериальной и противогрибковой терапией. Необходимо соблюдать осторожность при работе с транспортными средствами, механизмами.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.
RU1710725877

SANDOZ A Novartis Division

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;
тел.: +7 (495) 660-75-09; www.sandoz.ru