

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 3 2018

Симпозиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Феохромоцитома/параганглиома у детей и подростков
- Постменопаузальный остеопороз
- Сахарный диабет 1 типа
- Сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия
- Множественные эндокринные неоплазии

Коллоквиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Преждевременный разрыв плодных оболочек
- Терапия функциональных состояний у женщин
- Предменструальный синдром
- Менопаузальная гормональная терапия
- Хронические воспалительные заболевания органов малого таза

Страничка педиатра

- Терапия кашля у детей в амбулаторной практике

Актуальная тема

- Использование интерферонов в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей
- Сезонный аллергический ринит
- ОМ-85 при респираторных инфекциях
- Обследование пациентов с новообразованиями кожи
- Хроническая цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция и эффективность релиз-активных препаратов к эндогенным регуляторам мозга

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**



• **НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ • СТАТЬИ • ИССЛЕДОВАНИЯ • КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ**
Нас читают более 15 000 профессионалов ежедневно.

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К ГРУППЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



<https://vk.com/public141934954>



<https://ru-ru.facebook.com/groups/lvrach/>

Реклама

ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ

Подписывайтесь и не пропускайте главное!



Лечащий Врач

№3 март 2018

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

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

Факс: (495) 725-4783

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Адрес редакции и издателя:

127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© 2018 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 6.03.2018 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. 406

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

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

Иллюстрации — FotoLia.com.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Дорогие женщины!

Всех, кто делает этот мир лучше, ярче, добрее и сильнее, поздравляем с Международным женским днем — 8 марта!

Пусть всегда и везде вам сопутствует удача, а хорошее настроение и улыбка станут вашими спутниками на всю жизнь. Счастья, любви, здоровья и радости вам и вашим близким!

*С уважением,
Сотрудники журнала «Лечащий Врач»*



Лечащий Врач

Март 2018, № 3

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



Новости

News

Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Феохромоцитома/параганглиома у детей и подростков: причины, патогенез, клиника, диагностика, лечение (часть 2)/ В. В. Смирнов, Н. С. Баронина	6
Pheochromocytoma/paraganglioma in children and adolescents: causes, pathogenesis, clinics, diagnostics, treatment (part 2)/ V. V. Smirnov, N. S. Baronina	6
Результаты двухлетнего открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности, безопасности, переносимости и влияния на качество жизни золедроновой кислоты у женщин с постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации/ О. М. Лесняк, О. Н. Аношенкова, И. Н. Барбарин, Г. Ш. Голубев, Л. П. Исаенко, Т. А. Князькова, М. Р. Некрасова, Н. В. Никитина, Л. Б. Резникова, Е. Ф. Семисотова, А. Н. Шандин	9
Results of 2-year open multicenter observational study for efficacy, safety, tolerability and quality of life impact of zoledronic acid in women with postmenopausal osteoporosis in real-world settings in Russian Federation/ O. M. Lesnyak, O. N. Anoshenkova, I. N. Barbarin, G. Sh. Golubev, L. P. Isaenko, T. A. Knyazkova, M. R. Nekrasova, N. V. Nikitina, L. B. Reznikova, E. F. Semisotova, A. N. Shandin	9
Проблемы поддержания метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков/ Е. Б. Башнина, И. М. Царгасова	19
Difficulties of stable metabolic compensation of type 1 diabetes mellitus in adolescents/ E. B. Bashnina, I. M. Cargasova	19
Изучение приверженности больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией к достижению целевых уровней артериального давления и пути ее повышения/ И. Н. Репинская, Т. В. Огир, Е. М. Доля, Г. Н. Кошукова, Е. Н. Примышева, Д. В. Шадуро, Б. Г. Чолах	22
Research on adherence of patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension to attainment of target levels of arterial pressure and the ways of patients' adherence increase/ I. N. Repinskaya, T. V. Ogir, E. M. Dolya, G. N. Koshukova, E. N. Primysheva, D. V. Shaduro, B. G. Cholah	22
Множественные эндокринные неоплазии у детей и подростков/ В. В. Смирнов, С. А. Мирошниченко	25
Multiple endocrine neoplasias in children and adolescents/ V. V. Smirnov, S. A. Miroshnichenko	25
Под стекло	32
Under the glass	32

Коллоквиум

Colloquium

Страничка педиатра
Pediatrician's pageАктуальная тема
Topical theme

Alma mater

Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек/ В. Н. Кузьмин	34
Antenatal outcomes in premature breaking of waters/ V. N. Kuzmin	34
Патогенетическая и академическая преемственность эффективности терапии функциональных состояний у женщин/ П. В. Буданов, С. А. Леваков, Н. А. Шешукова, Т. В. Шеманаева	39
Pathogenic and academic succession of therapeutic efficiency of functional conditions in women/ P. V. Budanov, S. A. Levakov, N. A. Sheshukova, T. V. Shemanaeva	39
Гормональная регуляция молочных желез и предменструальный синдром/ Ч. Н. Мустафин	44
Hormonal regulation of mammal glands and premenstrual syndrome/ Ch. N. Mustafin	44
Менопаузальная гормональная терапия при отдельных заболеваниях терапевтического профиля/ И. В. Мадьянов, Т. С. Мадьянова	50
Menopausal hormone therapy in certain diseases of therapeutic profile/ I. V. Madyanov, T. S. Madyanova	50
Уровень половых и гонадотропных гормонов при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза при реабилитации с использованием пелоидотерапии/ Ф. К. Тетелютина, Л. М. Широбокова, Л. П. Аветян, Р. Ш. Калимулин, Р. Д. Ахмедьянова	55
Level of sex and gonadotropic hormones in chronic inflammatory diseases of small pelvis organs in rehabilitation with pelotherapy/ F. K. Tetelyutina, L. M. Sharobokova, L. P. Avetyan, R. Sh. Kalimulin, R. D. Akhmedyanova	55
Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике/ Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, О. В. Зайцева, М. В. Дегтярева, Н. А. Ильенкова, О. В. Калюжин, Е. П. Карпова, Е. С. Ковригина, Н. Г. Колосова, О. И. Симонова, Н. Д. Сорока, И. П. Шуляк, Э. И. Эткина	61
Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice/ N. A. Geppe, A. B. Malakhov, O. V. Zaytseva, M. V. Degtyareva, N. A. Ilyenkova, O. V. Kalyuzhin, E. P. Karpova, E. S. Kovrigina, N. G. Kolosova, O. I. Simonova, N. D. Soroka, I. P. Shulyak, E. I. Etkina	61
Использование интерферонов в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей/ Н. Д. Ющук, О. С. Хадарцев	67
Use of interferon in prevention and treatment of respiratory viral infections in adults and children/ N. D. Yuschuk, O. S. Khadartsev	67
Сезонный аллергический ринит: локальные особенности/ Х. А. Янаева, Д. Ш. Мачарадзе, К. К. Авилов	73
Seasonal allergic rhinitis: local features/ Kh. A. Yanaeva, D. Sh. Macharadze, K. K. Avilov	73
ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства/ О. В. Калюжин	77
OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence/ O. V. Kalyuzhin	77
Алгоритм обследования пациентов с новообразованиями кожи/ А. А. Кубанов, Т. А. Сысоева, Ю. А. Галлямова, А. С. Бишарова, И. Б. Мерцалова	83
Immunity indices in patients with atopic dermatitis with different polymorphisms in Glutathioni-S-Transferase genes/ A. A. Kubanov, T. A. Sysoeva, Yu. A. Gallyamova, A. S. Bisharova, I. B. Mertsalova	83
Хроническая цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция и эффективность релиз-активных препаратов к эндогенным регуляторам мозга/ А. П. Рачин, С. Н. Выговская, М. Б. Нувахова, А. А. Воропаев, Л. Ю. Тарасова, С. А. Рачин, Д. В. Смирнова	89
Chronic cerebrovascular pathology: endothelial dysfunction and efficiency of superhume doses of potential antibodies to brain endogene regulators/ A. P. Rachin, S. N. Vygovskaya, M. B. Nuvakhova, A. A. Voropayev, L. Yu. Tarasova, S. A. Rachin D. V. Smirnova	89
Последипломное образование	96
Postgraduate education	96

Редакционный совет / Editorial board

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

А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

В. Л. Голубев/ V. L. Golubev, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

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

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, Москва

Н. А. Коровина/ N. A. Korovina, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва

Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт ревматологии, Москва

Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск

В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova, д. м. н., профессор, академик РАН, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАН, Москва

В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

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

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

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

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)

Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)

З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)

С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)

Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)

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

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

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

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

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

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

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

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

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

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

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

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

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

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

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

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

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

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

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

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

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

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

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

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

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

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

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

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

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

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

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

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

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

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

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Генетики СПбГУ и врачи Петербурга помогли семье с редкой наследственной патологией родить здорового ребенка

Исследователи Санкт-Петербургского государственного университета и ведущих медицинских учреждений города смогли ассоциировать редкую наследственную патологию у ребенка — синдром Ноя—Лаксовой — с мутацией в гене PHGDH. Совместная работа ученых и медиков помогла семье спланировать беременность и родить здорового малыша.

Уникальный случай исследователи описали в журнале «Медицинская генетика»: в Медико-генетический диагностический центр Петербурга (МГЦ) обратилась молодая семейная пара, которая ждала появления малыша. Будущие родители знали, что у них есть наследственные заболевания, поэтому захотели выяснить, не будет ли подобных проблем у их первенца. Хотя риски рождения ребенка с конкретными наследственными патологиями оказались низкими, врачи заметили отставание в развитии плода. После рождения мальчику поставили предварительный диагноз: микроцефалия (недоразвитие черепа и головного мозга) в структуре наследственного синдрома. Назвать конкретный синдром врачи затруднялись: слишком нетипичными оказались внешние признаки ребенка. Специалисты МГЦ, городской больницы № 40, СПбГУ и НИИ акушерства и гинекологии имени Отта впервые в России осуществили сложную многоступенчатую молекулярно-генетическую диагностику ДНК семьи и смогли выяснить, что у мамы, папы и ребенка есть мутации в гене PHGDH, которые ассоциированы с двумя заболеваниями: синдромом Ноя—Лаксовой и дефицитом фермента фосфоглицератдегидрогеназы. Благодаря этим данным пара смогла спланировать вторую беременность и осуществить свою мечту — родить здорового ребенка.

«Разобраться в непростом случае помогла уникальная технология генетической диагностики, созданная учеными СПбГУ в сотрудничестве с 40-й больницей и Институтом Отта, — рассказал директор Биобанка СПбГУ, известный ученый-генетик Андрей Глотов. — Мы разработали нестандартный протокол для анализа молекулы ДНК с помощью экзомного секвенирования и накопления баз данных. Алгоритмы, созданные в СПбГУ, уже сегодня сравнимы с работами зарубежных коллег, а данный случай показал, что мы можем решать такие задачи не только в теории, но и на практике».

Национальный молодежный проект «Моя альтернатива»

Общероссийская общественная организация «Лига здоровья нации» представила Национальный молодежный проект «Моя альтернатива». Это конкурс для тех, кто ведет активный образ жизни и занимается спортом.

Принять участие в Конкурсе может любой желающий в возрасте от 16 до 44 лет. Конкурс пройдет в три этапа. Первый этап — сбор заявок и видеороликов завершится 25 февраля 2018 года. Видеоролик участника должен рассказать о его здоровом образе жизни, о спорте и увлечениях, которым свойственны соревновательный дух, драйв и стремление к совершенству. Второй этап пройдет с 19 марта по 15 апреля 2018 г. в формате открытого интернет-голосования, по итогам которого будут определены 20 финалистов. Также 3 финалиста будут определены по решению конкурсной комиссии. В ходе третьего этапа конкурса, который состоится 30 мая — 1 июня 2018 г. в Москве, финалисты представят свои видеоролики на Молодежном фестивале «Моя альтернатива». 5 победителей конкурса будут определены конкурсной комиссией, в которую войдут эксперты в сфере социальной рекламы, представители общественных организаций и СМИ.

Цель конкурса заключается в том, чтобы мотивировать молодежь к ведению здорового образа жизни, поспособствовать неприятию табака, алкоголя и наркотиков, а также привлечь внимание к активному образу жизни и спорту посредством выявления и распространения лучших форм молодежного досуга.

Президент Лиги здоровья нации, академик Лео Бокерия: «Говоря о здоровом образе жизни, мы, конечно, не можем упустить из виду подрастающее поколение, потому что молодежь — это будущее великой страны, в которой мы живем. Мы все, у кого в жизни что-то получилось, кому-то когда-то подражали. Не важно, кто это был — отец, мать, сосед или старший товарищ, учитель, известный спортсмен. Таким образом, нужно просто смотреть, кто есть рядом, буквально вместе с вами, где можно активно, в движении провести часы досуга, которые очень многие, к сожалению, тратят на то, чтобы сидеть за компьютером или перед телевизором. Поэтому я призываю молодежь обратить на себя внимание. Чтобы быть успешным, прежде всего надо быть здоровым. Желаю удачи в конкурсе «Моя альтернатива»!»

Проект реализуется с использованием гранта Президента Российской Федерации на развитие гражданского общества, предоставленного «Фондом президентских грантов». Партнером проекта выступает Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова.

В Москве стартовал первый в России проект долгосрочной реабилитации для детей с ДЦП

Пилотный проект по годовому комплексному сопровождению детей с ДЦП запущен в Москве в Центре реабилитации детей с ДЦП православной службы помощи «Милосердие». Это первая в России попытка создать максимально эффективную модель системной и комплексной помощи детям с ДЦП.

«Нынешняя государственная система реабилитации детей-инвалидов появилась еще в советские годы, — рассказывает заведующая отделением реабилитации медицинского центра «Милосердие» Е. Семенова, врач-невролог, реабилитолог и рефлексотерапевт. — Эта система предполагает курсовое лечение ребенка в стационаре несколько раз в год и санаторно-курортное лечение один раз в год, и то в лучшем случае».

На практике дети с ДЦП перемещаются из одного реабилитационного центра в другой, постоянно меняя специалистов, нигде системно не наблюдаются, программу реабилитации составляют сами родители ребенка, исходя из своих собственных, часто ошибочных, представлений о том, чем нужно заниматься с ребенком и как именно это делать. Это мешает ребенку закрепить какие-либо навыки и достичь стойкого заметного улучшения в своем состоянии.

«Конечная цель реабилитации — это максимально возможное участие ребенка в жизни общества. Это длительный процесс с постоянно меняющимися задачами, и реабилитация не может быть однократной в течение года, — говорит Е. Семенова. — Правильная реабилитация должна происходить непрерывно в течение всей жизни ребенка и менять образ жизни всей семьи — в таком случае процесс повседневной активности ребенка позволит ему приобретать новые навыки».

Пока участниками пилотной программы службы «Милосердие» выбраны четыре ребенка с ДЦП. Для каждого из них будет разработана индивидуальная программа на год. В нее войдут два реабилитационных курса, а также выездные консультации физического терапевта, логопеда, инструктора ЛФК и психолога с навыками эрготерапевта. Это позволит расширить текущую активность ребенка и адаптировать среду, в которой он живет, к его нуждам. Всего в 2018 году планируется включить в проект 10 семей с детьми с ДЦП младшего возраста.

Феохромоцитома/параганглиома у детей и подростков: причины, патогенез, клиника, диагностика, лечение

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
Н. С. Баронина

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

Резюме. В обзорной статье проанализированы современные данные о этиологии, патогенезе, клинике, генетической диагностике феохромоцитом/параганглиом. Представлены методы инструментального обследования и современные рекомендации лечения.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, адренорецепторы, катехоламины, артериальная гипертензия, феохромоцитомный криз, множественная эндокринная неоплазия, дети, подростки.

Abstract. In the survey article, modern data on etiology, pathogenesis, clinics, genetics and diagnostics of pheochromocytomas/paragangliomas are analyzed. It also presents methods of instrumental examination and current recommendations for treatment.

Keywords: pheochromocytoma, paraganglioma, adrenergic receptor, catecholamines, arterial hypertension, pheochromocytoma crisis, multiple endocrine neoplasia, children, adolescents.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 1, 2018 г.

Дифференциальный диагноз

У детей с артериальной гипертензией распространенность феохромоцитом/параганглиом составляет около 1,7% [15]. Гиперфункции симпатико-адреналовой системы при феохромоцитоме является составляющей частью многих заболеваний, протекающих с артериальной гипертензией.

АГ при гипоталамическом синдроме пубертатного периода связывают с гемодинамическими изменениями: увеличением объема циркулирующей крови, ударного и сердечного выброса при «неадекватно нормальном» периферическом сопротивлении. При вторичной форме она усугубляется гиперпродукцией АКТГ и кортизола. Клинически АГ может проявляться в виде умеренного повышения артериального давления; у некоторых больных могут развиваться гипертонические кризы.

Механизмы развития АГ при сахарном диабете (СД) 1 и 2 типов различаются. При СД 1 типа АГ в 90% случаев формируется вследствие диабетической нефропатии (ДН). Микроальбуминурия (ранняя стадия ДН) выявляется у больных СД 1 типа с длительностью болезни менее 5 лет,

а повышение АД, как правило, развивается через 10–15 лет от дебюта СД 1 типа.

АГ при гиперпаратиреозе обусловлена действием избыточного количества ионизированного кальция на тонус сосудов. Для сокращения гладкомышечных клеток сосудов необходимы ионы кальция, которые поступают в цитоплазму клеток и взаимодействуют с белком кальмодулином. Образующийся комплекс (кальций + кальмодулин) активирует киназу легких цепей миозина, результатом чего является сокращение гладких мышечных волокон.

Абдоминальное ожирение, ассоциированное с метаболическим синдромом, является ключевым механизмом в формировании АГ. Жировая ткань занимает второе место после печени по образованию ангиотензиногена. При ожирении в адипоцитах повышено содержание ренина, активность ангиотензинпревращающего фактора, увеличено содержание ангиотензина II (АТII), повышена экспрессия рецепторов АТ II типа 1 (АТI-рецепторов). Активность тканевой РААС тесно связана с продукцией адипокинов жировой тканью.

Повышение АД и высокий тонус симпатической нервной системы характерны для тиреотоксикоза. Тиреоидные гормоны непосредственно связываются с кардиомиоци-

тами, оказывая положительный инотропный эффект. Они повышают чувствительность и экспрессию адренорецепторов и, как следствие, повышают чувствительность к катехоламинам. Происходит увеличение частоты сердечных сокращений, ускоряется кровоток. Систолическое АД нарастает.

АГ при тиреотоксикозе называют синдромом высокого выброса, при этом гипертрофия левого желудочка отсутствует. Последнее объясняют снижением диастолического АД. Повышение систолического АД и тенденция к снижению диастолического АД сопровождаются увеличением пульсового АД.

Для тиреотоксикоза не свойственны кризы с повышением АД, подобные феохромоцитоме. Выделение катехоламинов при тиреотоксикозе может быть повышено за счет экскреции норадреналина, но не достигает уровня, характерного для больных феохромоцитомой.

При дифференциальном диагнозе феохромоцитомы и другой причины артериальной гипертензии следует прежде всего обратить внимание на пароксизмальный характер гипертонии [16]. Опухоль мозгового слоя надпочечников особенно следует иметь в виду при обследовании детей, страдающих стойкой гипертонией. При ФХЦ больные, как правило, худеют, эффект от проводимой гипотензивной терапии отсутствует. При феохромоцитоме наряду с головной болью, болями за грудиной, которые могут наблюдаться и при гипертонической болезни, нередко отмечается боль и в области опухоли (в животе, поясничной области).

Феохромоцитомный криз может сопровождаться существенным повышением основного обмена и температуры (даже до 40 °С). Провоцировать криз может физическая нагрузка и травма.

Определенное дифференциально-диагностическое значение имеет ортостатическая проба: при феохромоцитоме может быть резкая гипотония, а у больных с гипертонией другой этиологии при переходе в положение стоя давление повышается.

Может помочь в дифференциальной диагностике феохромоцитомы и гипертонической болезни определение содержания хромогранина А в сыворотке крови. Уровень хромогранина А в сыворотке крови значительно повышен у больных феохромоцитомой, тогда как у больных с гипертонической болезнью он может незначительно превышать его содержание у практически здоровых лиц. Хромогранин А высвобождается из мозгового слоя надпочечников и симпатических нейрональных гранул вместе с катехоламинами. Хромогранин А является также маркером пептидобразующих нейроэндокринных опухолей.

Диагностика

Для подтверждения диагноза феохромоцитомы измеряют уровень свободных метанефринов в плазме или фракционированных метанефринов в суточной моче. Они повышены у большинства больных. Наиболее достоверным для постановки диагноза является определение метанефрина, норметанефрина, метокситирамина методом электрохимического анализа или жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией [15, 17].

Определение концентрации ванилилминдальной кислоты в суточной моче простой и доступный метод, но он наименее надежен, поскольку часто дает ложноотрицательные или ложноположительные результаты [18, 19].

Всем больным с повышенными показателями метанефринов следует проводить исследование глазного дна, ЭКГ, ЭхоКГ, хромогранина А, кортизола, кальцитонина, паратиреоидного гормона, АКТГ, кальция, фосфора.

Для определения локализации опухоли применяются:

- 1) УЗИ надпочечников;
- 2) томография (КТ или МРТ) надпочечников;
- 3) экскреторная урография;
- 4) селективная ангиография почечных и надпочечниковых артерий;
- 5) при атипичной локализации опухоли для ее верификации проводят скintiграфию с метайодбензилгуанидином (МЙБГ);
- 6) для исключения параганглиом рекомендуется МРТ головы, шеи.

В случаях выявления компонентов семейных синдромов проводят генетические исследования больных и ближайших родственников [9].

Лечение

Радикальным способом лечения феохромоцитомы является хирургическое удаление новообразования.

Важным условием удачной операции является назначение α - и β -адреноблокаторов до оперативного вмешательства.

Для стабилизации артериального давления используются α_1 - и β_1 -адреноблокаторы (тропафен, фентоламин, празозин, доксазозин и др.). Одним из наиболее распространенных препаратов является феноксibenзамин* (Дибензалин). Схема его применения может быть различна. Начальная доза обычно не превышает 10 мг 2–3 раза в день. В дальнейшем эта доза может быть увеличена до 20–40 мг до достижения оптимального эффекта. Критерием эффективности лечения считается появление у больного ортостатической реакции в ответ на изменение положения тела. Некоторые клиницисты считают, что при этой пробе артериальное давление не должно быть ниже 80/45 мм рт. ст. и не превышать 160/90 мм рт. ст., на ЭКГ в течение 2 недель не должно быть отрицательной динамики сегмента ST6 и зубца Т, а экстрасистолы возникали бы не чаще одной в течение 5 мин наблюдения.

При назначении адреноблокаторов следует учитывать возможность коллапса у больных даже при выраженной гиперфункции хромоаффинной ткани [15].

Избирательными α -адреноблокаторами являются празозин, теразозин, доксазозин. Они лишены некоторых недостатков феноксibenзамина. Наибольшее применение нашел празозин. Этот препарат является блокатором постсинаптических α_1 -адренорецепторов, препятствует сосудосуживающему влиянию катехоламинов. Понижает АД за счет уменьшения ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце. Расширяет периферические вены, уменьшая также преднагрузку на сердце. Он назначается в дозе 2–5 мг 3–4 раза в день [9].

Избирательная блокада постсинаптических рецепторов не приводит к тахикардии и имеет короткий период действия. Поэтому ускоряется подбор оптимальной дозы препарата, уменьшается период послеоперационной гипотонии.

Принимая во внимание особенности клинических проявлений АГ при различных формах заболевания, лекар-

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

ственная терапия должна подбираться индивидуально. В частности, при пароксизмальной форме с редкими кризами АГ следует отдавать предпочтение антагонистам кальция (нифедипин, дилтиазем, верапамил и др.). Эти препараты не приводят к резкой гипотонии и ортостатическому коллапсу. Они могут быть использованы у больных с нормальным артериальным давлением для предупреждения кризов при их провокации.

Многообещающими представляются результаты применения у больных феохромоцитомой α -метилпаратирозина (Метирозин*, Демсер*). Этот препарат блокирует гидроксилирование тирозина, соответственно, приводит к снижению синтеза катехоламинов. Лечение рекомендуется начинать с дозы 250 мг каждые 6 часов, затем доза увеличивается на 250–500 мг в день, иногда до 4 г в сутки. Введение его в дозе 500–2000 мг/сут ликвидирует гиперкатехоламинемия и дает возможность с меньшим риском для больного провести операцию.

При наличии тахикардии или нарушении ритма сердца применяют β -адреноблокаторы, при этом предпочтительно использовать селективные β_1 -адреноблокаторы. Назначение этих препаратов допустимо после осуществления α -блокирующего результата, т. к. в противном случае возможно парадоксальное повышение давления вследствие устранения дилатирующего эффекта адреналина, реализующегося через β_2 -адренорецепторы.

Действие этих препаратов избирательно и направлено на блокаду β_1 -адренорецепторов (не влияют на β_2 -рецепторы), при этом наблюдаются преимущественно кардиальные эффекты. Они снижают силу и уменьшают частоту сердечных сокращений, подавляя проводимость через атриовентрикулярный узел, снижают возбудимость сердца. К этой группе относятся препараты атенолол (Атенобене, Принорм и др.), бисопролол (Конкор, Бисомор и др.), бетаксолол (Глакс, Керлон и др.). За день до плановой операции адреноблокаторы отменяют [20].

В процессе предоперационной подготовки весьма важен динамический контроль за состоянием больного. Недооценка активно секретирующей опухоли связана с высоким риском во время и после операции развития гипертензивных кризов, отека легких, синдрома «неуправляемой гемодинамики», острой сердечной недостаточности.

Настоятельное выполнение этого условия диктуется все той же особенностью опухоли, связанной с гиперпродукцией катехоламинов, не допускающей не только грубых манипуляций при ее удалении, но даже осторожного давления на нее.

Хирургическая тактика при множественной феохромоцитоме окончательно не отработана. При невозможности удаления злокачественной опухоли, рецидиве ее или мультицентричном росте феохромоцитомы, когда невозможна радикальная операция, имеются данные об успешном применении при лечении α -метилпаратирозина феохромоцитомы. Этот препарат в дозе 1–2 г в день приводил к уменьшению опухоли, снижению уровня катехоламинов в плазме и к нормализации артериального давления [9, 15].

После удаления феохромоцитомы артериальное давление быстро нормализуется. Сохранение АД после оперативно-

го вмешательства требует исключения остатков опухоли или наличия эссенциальной гипертензии. Радикальное оперативное вмешательство приводит к практически полному выздоровлению большинства больных. У пациентов с доброкачественной опухолью прогноз наиболее благоприятный, если иметь в виду угрозу повторного развития опухоли. Вероятность появления ее в здоровом надпочечнике или в других тканях организма невелика. При этом наибольшая опасность наблюдается у детей с множественными и эктопическими опухолями. ■

Литература

1. Platts J. K., Drew P. J., Harvey J. N. Death from pheochromocytoma: lessons from a post-mortem survey // J. R. Coll Physicians. 1995; 29, 299–306.
2. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
3. Патология физиология / Под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Г. В. Порядина. М., 2014.
4. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 1128 с.
5. http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_endocrinology/pheochromocytoma.
6. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с.
7. Fryns J. P., Chrzanowska K. Mucosal neuromatosis syndrome (MEN type IIb (III)) // J. Med. Genet. 1988, 25 (10): 703–706.
8. <http://medical-diss.com/medicina/feohromotsitoma-paraganglioma#ixzz4hsleaayp>.
9. Дедов И. И., Петеркова В. А. Справочник детского эндокринолога. Литтерра, 2014. 528 с.
10. Юкина М. Ю., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г. Феохромоцитома, параганглиома: клинико-генетические аспекты // Проблемы эндокринологии. 2013, т. 59, № 3, 19–26.
11. Bravo E. L., Tagle R. Pheochromocytoma: state of-the-art and future prospects // Endocr Rev. 2003; 24: 539–553.
12. http://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_endocrinology/pheochromocytoma.
13. Eisenhofer G. et al. Pheochromocytoma: rediscovery as a catecholamine metabolizing tumor // Endocr Pathol. 2003; 14, 193–212.
14. Lenders J. W., Duh Q. Y., Eisenhofer G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (6): 1915–1942.
15. Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Кузнецов М. С., Юкина М. Ю. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы, параганглиомы // Эндокринная хирургия. 2015, т. 9, № 3, с. 15–33.
16. Кушаковский М. С. Феохромоцитомы. Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертензии. Л.: Медицина, 1983.
17. Юкина М. Ю., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Платонова Н. М. Вторичная (эндокринная) артериальная гипертензия: лекция для врачей // Клиническая медицина. 2016, апрель-май, 44 (4): 501–513.
18. Lenders J. W. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best // JAMA. 2002; 287, 1427–1434.
19. Guller U. et al. Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test // Ann Surg. 2006; 243, 102–107.
20. <http://www.womanadvice.ru/beta-blokatory-spisok-preparatov>.

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

Результаты двухлетнего открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности, безопасности, переносимости и влияния на качество жизни золедроновой кислоты у женщин с постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации

О. М. Лесняк*,¹, доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Аношенкова**

И. Н. Барбарин***

Г. Ш. Голубев****, доктор медицинских наук, профессор

Л. П. Исаенко[#]

Т. А. Князькова^{##}

М. Р. Некрасова^{###}, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Никитина^{####}

Л. Б. Резникова[&]

Е. Ф. Семисотова^{&&}, кандидат медицинских наук, профессор

А. Н. Шандин^{&&&}

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

** ООО «МАКС и К», медицинский центр «Максимум Здоровья», Томск

*** СПб ГБУЗ ГП № 37, Санкт-Петербург

**** ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ, Ростов-на-Дону

[#] ГБУЗ КДЦ МЗ Хабаровского края, Хабаровск

^{##} ГБУЗ ОКБ, Саратов

^{###} ГБОУ ВО ТюмГМУ, Тюмень

^{####} ФГБНУ НИИ КуЭР им. А. Б. Зборовского, Волгоград

[&] Медицинский центр «Гармония», Краснодар

^{&&} ГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ, Владивосток

^{&&&} ООО «Новартис Фарма», Москва

Резюме. Проведено двухлетнее открытое многоцентровое наблюдательное исследование влияния золедроновой кислоты на минеральную плотность костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. Полученные результаты подтвердили эффективность и безопасность препарата, показанную ранее в международных клинических исследованиях.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, золедроновая кислота, минеральная плотность костной ткани, качество жизни.

Abstract. Effect of zoledronic acid on bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis was evaluated in 2-year open multicenter observational study in real-world settings in Russian Federation. These data confirmed efficacy and safety of zoledronic acid treatment which were previously shown in the international clinical trials.

Keywords: postmenopausal osteoporosis, zoledronic acid, bone mineral density, quality of life.

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники

костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1]. Остеопоротические переломы могут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства и привести к тяжелой инвалидизации и смерти [1].

В России остеопороз выявляется у 34% женщин старше 50 лет, еще у 43% наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), соответствующее остеопении. При этом частота остеопороза увеличивается с возрастом [2, 3].

Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на анти-

¹ Контактная информация:
olga.m.lesnyak@yandex.ru

Таблица 1

Краткий обзор опубликованных клинических исследований препарата Акласта® (золедроновая кислота)

Показание	Клиническое исследование	Количество пациентов, продолжительность	Ссылки
Постменопаузальный остеопороз (ПМО)	HORIZON-PFT: основное исследование (CZOL446H2301) — лечение ПМО у женщин	N = 7765, 3 года	[4]
	HORIZON-PFT: дополнительное исследование 1 (CZOL446H2301E1)	N = 2456, 6 лет	[5]
	HORIZON-PFT: дополнительное исследование 2 (CZOL446H2301E2)	N = 190, 9 лет	[6]
	CZOL446H2312 — профилактика ПМО у женщин с остеопенией	N = 581, 2 года	[7]
	Профилактика возникновения симптомов после введения препарата у женщин в постменопаузе с остеопенией	N = 455, 10 дней	[8]
	CZOL446H2313 — пациенты с остеопорозом/остеопенией, получавшие лечение алендронатом и переведенные на лечение золедроновой кислотой	N = 220, 1 год	[9]
	CZOL446H2315 — быстрота начала лечения золедроновой кислотой у пациентов с остеопенией/остеопорозом	N = 128, 24 недели	[10]
	CZOL446H2409 — комбинированная терапия с терипаратидом у женщин с ПМО	N = 412, 1 год	[11]
Профилактика последующих остеопоротических переломов после перелома бедра	HORIZON RFT (CZOL446L2310)	N = 2127, 3 года	[12–14]
Остеопороз у мужчин	CZOL446M2308	N = 302, 2 года	[15]
	CZOL446M2309	N = 1199, 2 года	[16]
Глюкокортикоидный остеопороз	CZOL446O2306	N = 883, 1 год	[17]
Костная болезнь Педжета	CZOL446K2304 CZOL446K2305 Дополнительный период наблюдения	N = 172, 6 месяцев N = 185, 6 месяцев N = 268	[18, 19]

резорбтивные (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласт, и анаболические (терипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование [1].

Золедроновая кислота относится к классу бисфосфонатов. В клинических исследованиях показаны эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты более чем у 10000 пациентов с различными видами остеопороза (табл. 1).

С 2005 г. и по настоящее время Акласта® (золедроновая кислота) зарегистрирована более чем в 100 странах для применения по показаниям, включающим лечение остеопороза у женщин в постменопаузе для снижения частоты переломов бедра, позвонков и других костей и увеличения МПК; профилактику клинических случаев переломов после переломов бедра у мужчин и женщин; лечение остеопороза у мужчин; лечение и профилактику остеопороза, вызванного приемом глюкокортикостероидов; профилактику постменопаузального остеопороза (ПМО) и лечение костной формы болезни Педжета. В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2007 г. и уже 10 лет согласно международным и национальным рекомендациям является одним из стандартов лечения остеопороза [1]. Однако до настоящего времени опубли-

ковано лишь одно крупное длительное российское исследование, оценивающее эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты в повседневной клинической практике [20].

Материалы и методы исследования

Данное проспективное наблюдательное неинтервенционное многоцентровое исследование было предпринято с целью оценить эффективность и безопасность золедроновой кислоты у женщин с ПМО в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

Основной целью исследования являлась оценка изменений МПК (с помощью денситометрии) через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты. Вторичными целями являлись: 1) оценка динамики биохимических маркеров костного ремоделирования (общей щелочной фосфатазы и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа) через 6 месяцев, 1 год и 2 года лечения; 2) анализ динамики качества жизни (по данным опросника SF-36) через 1 год и 2 года терапии; 3) оценка безопасности терапии путем анализа нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ), а также оценки динамики лабораторных показателей (общий кальций и креатинин сыворотки крови, клиренс креатинина) через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год и 2 года

лечения; 4) оценка врачами и пациентами эффективности, переносимости и приверженности к терапии через 1 год и 2 года после введения препарата.

Все диагностические и терапевтические вмешательства проводились только в соответствии с рутинной клинической практикой. Назначение терапии основывалось только на зарегистрированных медицинских показаниях и решении врача.

Проведение исследования было одобрено комитетом по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (протокол 48 от 28.10.2009).

Критериями включения в исследование были: 1) установленный в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации остеопороза диагноз ПМО; 2) как минимум однократное применение золедроновой кислоты 5 мг внутривенно; 3) информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были: 1) наличие вторичного остеопороза (в результате каких-либо заболеваний или приема лекарственных препаратов); 2) предшествующая терапия бисфосфонатами; 3) терапия кальцитонином или менопаузальная заместительная терапия менее чем за год до включения в исследование; 4) предшествующая терапия глюкокортикостероидами; 5) злокачественные опухоли на момент обследования или в анамнезе (кроме базалиомы кожи); 6) наличие

перелома бедренной кости или множественные переломы другой локализации, приводящие к значительному ограничению физической активности, что делало невозможными визиты наблюдения; 7) наличие противопоказаний к назначению золедроновой кислоты (повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или другим компонентам препарата, а также к любым другим бисфосфонатам, гипокальциемия, нарушение функции почек со снижением клиренса креатинина ниже 30 мл/мин).

В основное сравнительное исследование (CZOL446HRU06), проходившее с февраля 2008 г. по октябрь 2009 г., было включено 599 пациенток. Основная группа (n = 547) получала внутривенную инфузию препарата Акласта® (золедроновая кислота, 5 мг, производства «Новартис Фарма») раз в год, препараты кальция 1000–1500 мг/сут) и витамина D (400–1200 МЕ/сут), группа контроля (n = 52) получала только препараты кальция и витамина D. Распределение пациенток по группам (решение о назначении той или иной лекарственной терапии) основывалось только на медицинских показаниях и решении врача. Кроме того, поскольку пациентка самостоятельно покупала препарат, играло роль и ее соответствующее решение.

В дополнительное исследование (CZOL446HRU06E1), проходившее с февраля 2010 г. по декабрь 2011 г., вошли 242 пациентки из основной группы исследования CZOL446HRU06, которые получили еще одну внутривенную инфузию золедроновой кислоты и наблюдались еще в течение 1 года.

Оценка МПК проводилась с помощью денситометрии до начала исследования, а также через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты. При этом в рамках рутинной практики в различных центрах использовались различные денситометры, стандартизации между ними не проводилось.

Измерение биохимических лабораторных параметров (общая щелочная фосфатаза, С-концевой телопептид коллагена I-го типа, общий кальций и креатинин сыворотки крови, клиренс креатинина) до введения препарата, а также через 6 месяцев, 1 год и 2 года лечения проводилось в соответствии с рутинной клинической практикой в различных центрах на основе наборов, применяемых в данных центрах, стандартизации между ними также не проводилось.

НЛЯ оценивались на 9–11 дни после первой инфузии золедроновой кислоты (как проявления острофазовой реак-

Исходные демографические характеристики

Таблица 2

	CZOL446HRU06		CZOL446HRU06E1
	Основная группа (n = 547)	Контрольная группа (n = 52)	Основная группа (n = 242)
Средний возраст, лет	62,37 ± 7,14 (42–81)	62,17 ± 7,18 (41–73), p > 0,05	62,41 ± 7,10 (45–81)
Длительность постменопаузы, лет	15,41 ± 8,06	15,15 ± 7,98, p > 0,05	15,04 ± 7,30
Переломы в анамнезе	294 (53,7%)	16 (30,8%), p = 0,007	122 (50,4%)
Переломы у родственников	226 (41,3%)	27 (51,9%) p > 0,05	118 (48,8%)
Курение на момент исследования	52 (9,5%)	5 (9,6%), p > 0,05	18 (7,4%)
Курение в анамнезе	83 (15,2%)	12 (23,1%), p > 0,05	28 (11,6%)
Употребление алкоголя (более 2 единиц в день)	6 (1,1%)	0 (0,0%), p > 0,05	1 (0,4%)
Сопутствующие заболевания:	739	70	312
• сердечно-сосудистые	36,9%	42,3%	21,8%
• остеохондроз/остеоартрит	35,8%	26,9%	16,1%
• желудочно-кишечного тракта	25,6%	13,5%	18,2%
• щитовидной железы	12,4%	15,4%	14,9%
• сахарный диабет	3,8%	11,5%	< 10%
Сопутствующая терапия:	269 (49,2%)	31 (59,6%)	135 (55,8%)
• НПВП	32,9%	28,8%	30,2%
• хондропротекторы	10,2%	11,5%	< 10%
• ингибиторы АПФ	9%	11,5%	< 10%

ции на введение препарата), а также на протяжении всего периода исследования. Согласно протоколу, НЛЯ в контрольной группе не анализировались.

Для оценки качества жизни до лечения, а также через 1 год и 2 года терапии использовался опросник SF-36, позволяющий на основе анализа ответов на 36 вопросов оценить следующие 8 подшкалы: PF — Physical Functioning (физическое функционирование), RP — Role Physical (ролевое физическое функционирование), BP — Body Pain (боль), GH — General Health (общее состояние здоровья), VT — Vitality (жизненная активность (энергия/утомляемость)), SF — Social Functioning (социальное функционирование), RE — Role Emotional (ролевое эмоциональное функционирование) и MH — Mental Health (психическое здоровье).

Оценка эффективности, переносимости и приверженности к терапии проводилась на основе опроса врачей и пациенток по 4-балльной шкале («очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо») через 1 год и 2 года после введения препарата.

При анализе количественных показателей эффективности, безопасности и качества жизни выбор параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез определялся результатами критерия Колмогорова–Смирнова (заклЮчением о наличии/отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя

от нормального закона), а также графическими методами. Статистическое тестирование изменений количественных показателей между визитами проводилось с помощью парного критерия Стьюдента. Статистическая значимость изменений распределений качественных показателей между визитами проверялась с помощью теста маргинальной гомогенности, а показателей с альтернативным распределением — с помощью теста Мак-Нимара. Исходная сопоставимость сравниваемых групп по количественным показателям, а также сравнение изменений количественных показателей между группами проверялись с помощью дисперсионного анализа ANOVA (или непараметрического аналога — критерия Уилкоксона–Манна–Уитни), а сравнение качественных признаков — на основе критерия χ^2 (или точного критерия Фишера). Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$ для всех сравнений. В статистическом анализе данных использовались только имеющиеся наблюдения, отсутствующие значения не восстанавливались.

Результаты

В основное исследование (CZOL446HRU06) было включено 599 женщин с ПМО в возрасте от 41 до 81 года — 547 пациенток были распределены в основную группу и 52 в группу контроля. В дополнительное исследование (CZOL446HRU06E1)

Таблица 3

Динамика МПК по данным денситометрии (изменение Т-критерия в различных костных локализациях) через 1 год после введения золедроновой кислоты (данные основного исследования CZOL446HRU06)

Локализация измерения МПК	Группа	До лечения	Через 1 год лечения	Δ Т-критерия
L1-L4 (группа А)	1-я (основная) (n = 262)	-2,96 ± 0,99	-2,50 ± 0,89* P ₁₋₀ < 0,001	0,46 ± 0,52
	2-я (контрольная) (n = 24)	-2,58 ± 0,74	-2,50 ± 0,82 P ₂₋₀ > 0,05	0,09 ± 0,36
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ < 0,001
Proximal femur (группа А)	1-я (основная) (n = 262)	-2,65 ± 0,83	-2,30 ± 0,76* P ₁₋₀ < 0,001	0,35 ± 0,49
	2-я (контрольная) (n = 24)	-2,20 ± 0,75	-2,39 ± 0,78 P ₂₋₀ > 0,05	-0,19 ± 0,23
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,009	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ < 0,001
Только L1-L4 (группа Б)	1-я (основная) (n = 359)	-2,93 ± 1,01	-2,50 ± 0,90* P ₁₋₀ < 0,001	0,43 ± 0,53
	2-я (контрольная) (n = 29)	-2,67 ± 0,76	-2,59 ± 0,86 P ₂₋₀ > 0,05	0,08 ± 0,22
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ < 0,001
Только Radius ulna (группа В)	1-я (основная) (n = 126)	-3,22 ± 0,74	-2,77 ± 0,69* P ₁₋₀ < 0,001	0,45 ± 0,42
	2-я (контрольная) (n = 13)	-2,74 ± 0,23	-2,87 ± 0,30 P ₂₋₀ > 0,05	-0,13 ± 0,17
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,021	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ < 0,001

Примечание. P₁₋₀, P₂₋₀ — разница с исходным значением в 1-й и 2-й группе соответственно; P₁₋₂ — разница между 1-й и 2-й группами; * достоверность различий.

вошли 242 женщины из основной группы исследования CZOL446HRU06.

Исходные демографические характеристики пациенток, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Анализ изменений МПК

Так как в условиях реальной клинической практики у различных пациенток денситометрия выполнялась в различных костных локализациях с различной частотой, для анализа изменений МПК с помощью денситометрии все пациентки были разделены на три группы:

- группа А включала пациенток, у которых были данные денситометрии одновременно и позвоночника (L1-L4), и проксимального отдела бедра (Proximal femur) (минимальное

значение из показателей Total hip, Trochanter или Femoral neck).

- группа Б включала пациенток, у которых были данные только денситометрии позвоночника (L1-L4).
- группа В включала пациенток, которые не вошли в группы А и Б и имели данные только денситометрии предплечья (Radius ulna).

Данные обоих исследований анализировались отдельно (табл. 3 и 4).

Анализ изменений МПК с помощью денситометрии в различных костных локализациях показал достоверное улучшение Т-критерия через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты (p < 0,001) по сравнению с исходными показателями. В контрольной группе

достоверных изменений МПК через 1 год наблюдения не отмечалось. Изменения МПК (Δ Т-критерия) через 1 год при сравнении основной и контрольной групп достоверно отличались (p < 0,001).

Через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты процент пациенток с остеопорозом (Т-критерий ниже -2,5) достоверно снизился (рис. 1 и 2). В то же время в контрольной группе через 1 год доля пациенток с остеопорозом (Т-критерий ниже -2,5) осталась без изменений.

Анализ изменений биохимических маркеров костного ремоделирования

Поскольку в условиях реальной клинической практики в различных центрах применялись различные единицы измерения биохимических маркеров костного ремоделирования (общей щелочной фосфатазы и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа), для анализа их динамики использовались их относительные изменения (процент от исходного уровня).

На фоне терапии золедроновой кислотой отмечалось достоверное снижение уровня С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (маркера костной резорбции) — через 6 месяцев на 43,15 ± 26,28% от исходного (n = 22, p < 0,001) и на 56,98 ± 30,40% через 1 год лечения (n = 26, p < 0,001).

Аналогичные изменения наблюдались в уровне общей щелочной фосфатазы (маркера костеобразования) — через 6 месяцев данный показатель снизился на 0,53 ± 26,06% от исходного (n = 325), а через 1 год на 2,18 ± 29,76% (n = 353), однако полученные различия были недостоверны.

Анализ изменений обоих маркеров через 2 года лечения провести не удалось в связи с недостаточным числом пациенток (ввиду большого количества пропущенных данных). Сравнение с контрольной группой также не проводилось по этой же причине.

На фоне лечения наблюдалось достоверное увеличение числа пациенток с нормальным уровнем как общей щелочной фосфатазы через 6 месяцев и 1 год после вве-

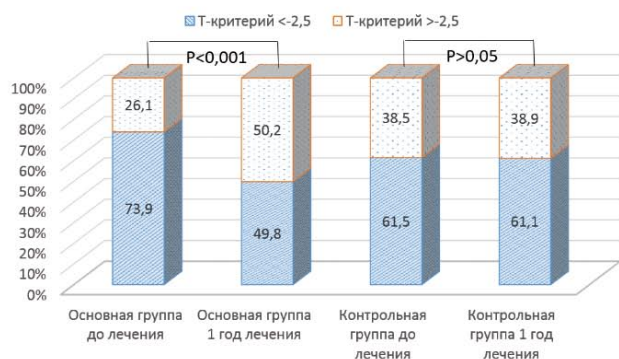
Таблица 4

Динамика МПК по данным денситометрии (изменение Т-критерия в различных костных локализациях) через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты (данные дополнительного исследования CZOL446HRU06E1)

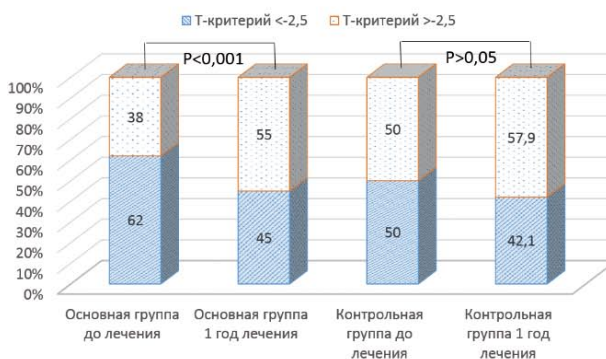
Локализация измерения МПК	Группа	До лечения	Через 1 год лечения	Через 2 года лечения	Δ Т-критерия за 1 год	Δ Т-критерия за 2 года
L1-L4 (группа А)	Основная (n = 136)	-3,13 ± 0,91	-2,65 ± 0,80*, p < 0,001	-2,28 ± 0,79*, p < 0,001	0,48 ± 0,42	0,85 ± 0,62
Proximal femur (группа А)	Основная (n = 136)	-2,86 ± 0,81	-2,51 ± 0,67*, p < 0,001	-2,23 ± 0,65*, p < 0,001	0,35 ± 0,30	0,63 ± 0,57
Только L1-L4 (группа Б)	Основная (n = 173)	-3,10 ± 0,89	-2,62 ± 0,78*, p < 0,001	-2,31 ± 0,78*, p < 0,001	0,48 ± 0,45	0,79 ± 0,60
Только Radius ulna (группа В)	Основная (n = 59)	-3,30 ± 0,63	-2,90 ± 0,68*, p < 0,001	-2,72 ± 0,60*, p < 0,001	0,40 ± 0,57	0,58 ± 0,59

CZOL446HRU06

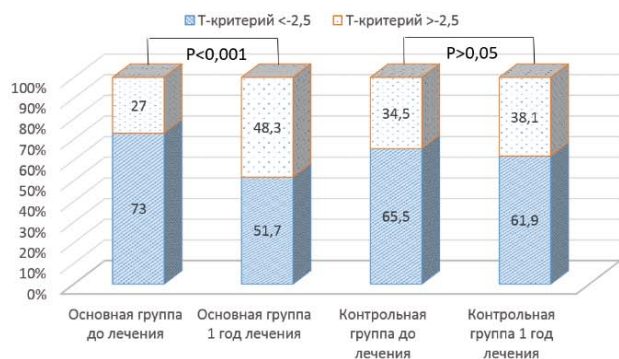
L1-L4 (ГРУППА А)



PROXIMAL FEMUR (ГРУППА А)



ТОЛЬКО L1-L4 (ГРУППА Б)



ТОЛЬКО RADIUS ULNA (ГРУППА В)

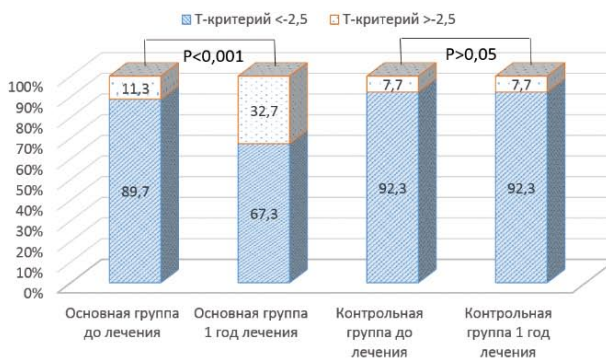
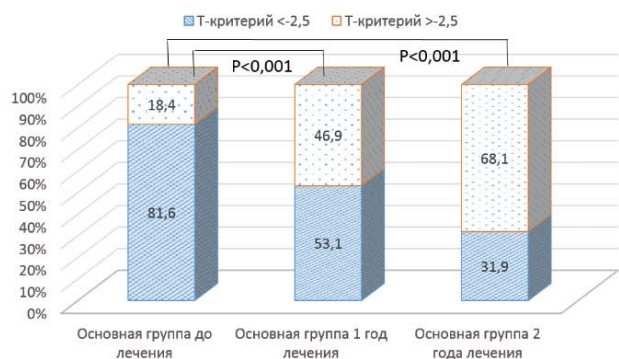


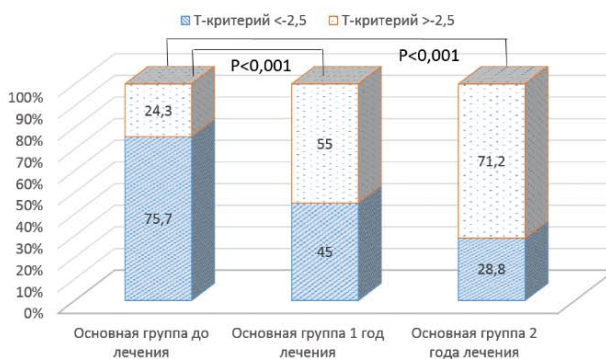
Рис. 1. Изменение процентного соотношения пациенток с остеопорозом (Т-критерий менее -2,5) и без него через 1 год после введения золедроновой кислоты (данные основного исследования CZOL446HRU06)

CZOL446HRU06E1

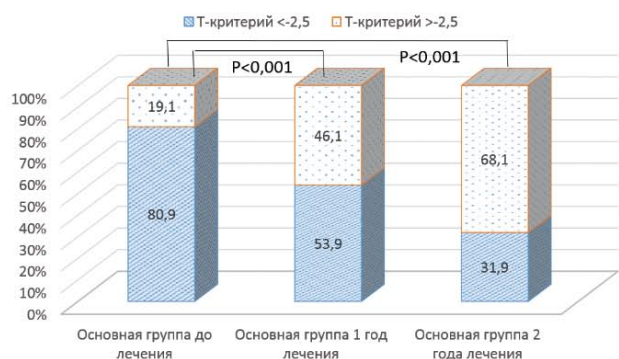
L1-L4 (ГРУППА А)



PROXIMAL FEMUR (ГРУППА А)



ТОЛЬКО L1-L4 (ГРУППА Б)



ТОЛЬКО RADIUS ULNA (ГРУППА В)

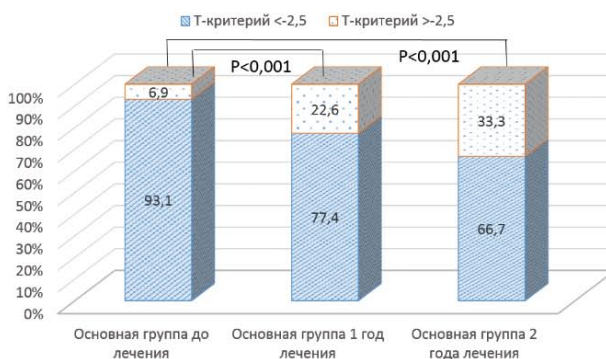
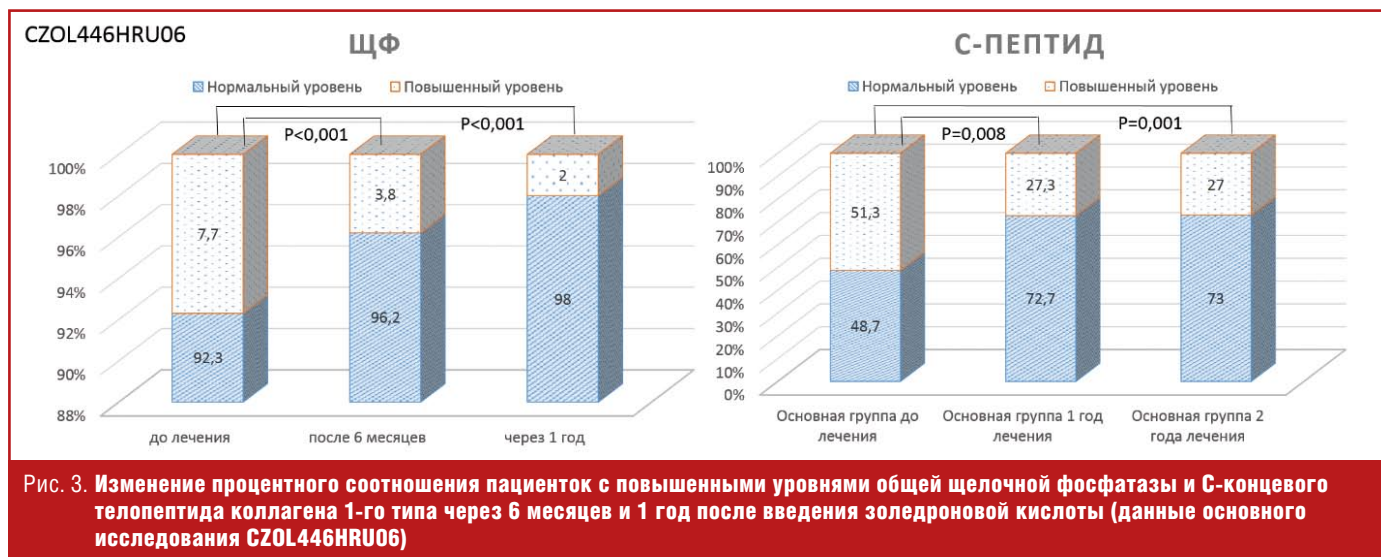


Рис. 2. Изменение процентного соотношения пациенток с остеопорозом (Т-критерий менее -2,5) и без него через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты (данные дополнительного исследования CZOL446HRU06E1)



Динамика показателей качества жизни (по данным опросника SF-36) через 1 год после введения золедроновой кислоты (данные основного исследования CZOL446HRU06)

Таблица 5

Подшкала	Группа	До лечения	Через 1 год лечения
PF	1-я (основная) (n = 458)	47,64 ± 25,53	66,09 ± 21,54*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	61,35 ± 26,11	66,14 ± 24,77, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,002	P ₁₋₂ > 0,05
RP	1-я (основная) (n = 460)	24,89 ± 34,89	66,96 ± 35,49*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	41,22 ± 41,34	49,29 ± 42,65, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,007	P ₁₋₂ = 0,005
BP	1-я (основная) (n = 460)	42,53 ± 20,19	65,29 ± 16,99*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	50,05 ± 21,17	57,26 ± 21,07, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,03	P ₁₋₂ = 0,008
GH	1-я (основная) (n = 460)	44,08 ± 15,41	57,63 ± 14,28*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	44,32 ± 13,74	49,26 ± 18,71, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ = 0,001
VT	1-я (основная) (n = 460)	42,40 ± 19,38	61,96 ± 14,07*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	44,73 ± 17,68	48,71 ± 20,05, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ = 0,0001
SF	1-я (основная) (n = 460)	51,96 ± 22,18	74,92 ± 17,79*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	62,84 ± 20,09	68,57 ± 23,94, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,004	P ₁₋₂ = 0,048
RE	1-я (основная) (n = 460)	34,49 ± 3,92	79,30 ± 31,59*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	47,75 ± 44,12	64,76 ± 40,38, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ = 0,011
MH	1-я (основная) (n = 459)	50,15 ± 18,64	67,08 ± 13,55*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	52,54 ± 14,82	57,94 ± 16,42, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ = 0,0001

Примечание. P₁₋₀, P₂₋₀ — разница с исходным значением в 1-й и 2-й группе соответственно; P₁₋₂ — разница между 1-й и 2-й группами; * достоверность различий.

дения золедроновой кислоты ($p < 0,001$), так и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа ($p = 0,008$ и $p = 0,001$ соответственно) (рис. 3).

Анализ динамики качества жизни

Изначально показатели качества жизни (по данным опросника SF-36) в контрольной группе были выше,

и их достоверных изменений через 1 год не отмечалось. В то же время на фоне лечения золедроновой кислотой наблюдалось достоверное улучшение качества жизни через 1 год и 2 года как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с контрольной группой (табл. 5 и 6).

Оценка безопасности терапии

НЛЯ на 9–11 дни после первой инфузии золедроновой кислоты (как проявления острой фазовой реакции на введение препарата) наблюдались в 24,8–37,8% случаев (табл. 7), и их частота достоверно уменьшалась после второй инфузии ($p < 0,001$). Наиболее частыми НЛЯ

Таблица 6

Динамика показателей качества жизни (по данным опросника SF-36) через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты (данные дополнительного исследования CZOL446HRU06E1)

Подшкала	Группа	До лечения	Через 1 год лечения	Через 2 года лечения
PF	Основная (n = 232)	47,03 ± 25,85	64,89 ± 20,97, p < 0,001	77,51 ± 16,49*, p < 0,001
RP	Основная (n = 232)	20,91 ± 32,39	69,05 ± 35,43*, p < 0,001	81,28 ± 26,28*, p < 0,001
BP	Основная (n = 232)	42,72 ± 17,37	64,12 ± 15,71*, p < 0,001	74,04 ± 13,06*, p < 0,001
GH	Основная (n = 232)	45,87 ± 14,21	58,92 ± 12,93*, p < 0,001	64,68 ± 13,80*, p < 0,001
VT	Основная (n = 232)	44,29 ± 20,05	64,30 ± 13,43*, p < 0,001	69,84 ± 13,49*, p < 0,001
SF	Основная (n = 232)	50,43 ± 20,54	75,98 ± 18,11*, p < 0,001	83,64 ± 17,27*, p < 0,001
RE	Основная (n = 232)	31,03 ± 39,41	81,53 ± 31,17*, p < 0,001	90,05 ± 21,08*, p < 0,001
MH	Основная (n = 232)	52,00 ± 19,97	69,53 ± 13,47*, p < 0,001	74,60 ± 14,37*, p < 0,001

были лихорадка, миалгии, гриппоподобный синдром, головная боль и артралгии. Аналогичные отсроченные НЛЯ наблюдались в течение 1 года после инфузии у 26,3% пациентов, были расценены врачами как связанные с препаратом во всех случаях, не были признаны серьезными и не приводили к госпитализации, однако в 68,8% потребовали для их разрешения применения сопутствующей симптоматической медикаментозной терапии. Лишь 1 случай серьезного НЛЯ (смерть в результате инсульта) наблюдался после второго введения препарата и был расценен как не связанный с применением препарата.

Оценка лабораторных показателей (общий кальций и креатинин сыворотки крови, клиренс креатинина) через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год и 2 года лечения не обнаружила каких-либо клинически значимых изменений этих параметров на фоне терапии.

Оценка врачами и пациентками эффективности, переносимости и приверженности к терапии

По результатам проведенного опроса через 1 год и 2 года после введения препарата как врачи, так и пациентки отмечали хорошую эффективность и переносимость лечения золедроновой кислотой, приверженность к терапии была также высока (рис. 4).

Обсуждение

Переломы являются важнейшим угрозой жизни последствием остеопороза, обуславливающим острую необходимость его своевременного лечения, и их предотвращение несомненно является его главной целью. Однако оценить влияние проводимой терапии на профилактику переломов возможно только в рамках больших продолжительных исследований, что и было показано в основном (продолжительностью 3 года) и двух дополнительных (еще по 3 года каждое) исследованиях HORIZON-PFT (Pivotal

Таблица 7
НЛЯ (данные дополнительного исследования CZOL446HRU06E1)

	CZOL446HRU06		CZOL446HRU06E1	
	9–11 дни после первой инфузии	В течение 1 года после первой инфузии	9–11 дни после первой инфузии	9–11 дни после второй инфузии
Лихорадка	158 (28,9%)	116 (21,2%)	38 (15,7%)	17 (7%)
Миалгии	111 (20,3%)	72 (13,2%)	23 (9,5%)	8 (3,3%)
Гриппоподобный синдром	102 (18,7%)	69 (12,6%)	30 (12,4%)	9 (3,7%)
Головная боль	91 (16,6%)	63 (11,5%)	19 (7,9%)	12 (5%)
Артралгии	82 (15%)	45 (8,2%)	16 (6,6%)	3 (1,2%)
Другие НЛЯ	27 (4,9%)	23 (4,2%)	9 (3,7%)	–
Всего	571 НЛЯ у 207 (37,8%) пациентов	388 НЛЯ у 144 (26,3%) пациентов	135 НЛЯ у 60 (24,8%) пациентов	49 НЛЯ у 29 (12%) пациентов
Всего пациенток	547	547	242	242

Fracture Trial) (суммарно 9 лет) [4–6], а также в исследовании HORIZON-RFT (Recurrent Fracture Trial) (продолжительностью также 3 года) [12–14]. В нашем исследовании ввиду его небольшой длительности данное влияние не оценивалось. В повседневной клинической практике для оценки эффективности проводимой терапии возможно применение косвенных критериев, таких как изменение МПК или маркеров костного ремоделирования [1, 21–24].

Наши результаты продемонстрировали достоверное улучшение МПК через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты. Аналогичные результаты были получены у женщин с ПМО в основном и двух дополнительных исследованиях HORIZON-PFT (через 3, 6 и 9 лет соответственно) [4–6, 22–24], трехлетнем российском исследовании (через 1, 2 и 3 года терапии) [20], а также в исследованиях у женщин с остеопенией [7–9], остеопорозе у мужчин [15, 16] и глюкокортикоидном остеопорозе [17].

В исследованиях показано, что на фоне лечения золедроновой кислотой наблюдается снижение биохимических

маркеров костного ремоделирования [4–6, 20, 21, 24]. Так, в основном и двух дополнительных исследованиях HORIZON-PFT было продемонстрировано снижение С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (β-CTX) (маркера костной резорбции), а также N-концевого проколлагена 1-го типа (PINP) и костно-специфической щелочной фосфатазы (маркеров костеобразования) [4–6, 21, 24]. В трехлетнем российском исследовании было показано снижение β-Crosslaps (маркера костной резорбции) и остеокальцина (маркера костеобразования) [20]. В нашем исследовании на фоне терапии золедроновой кислотой отмечалось достоверное снижение уровня С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (маркера костной резорбции). В то же время аналогичное снижение уровня общей щелочной фосфатазы (маркера костеобразования) было незначительным и недостоверным, что вероятно было связано с неспецифичностью данного показателя (в отличие от ее фракции — костно-специфической щелочной фосфатазы). Согласно российским клиническим рекомендациям по остеопорозу из всех биохимических маркеров костного



Рис. 4. Оценка врачами и пациентками эффективности, переносимости и приверженности к терапии

ремоделирования N-концевой проколлаген I-го типа (PINP) и C-концевой телопептид коллагена I-го типа (β -CTX) считаются наиболее стабильными, с хорошей воспроизводимостью и рекомендуются для определения большинству пациентов [1].

Улучшение качества жизни на фоне терапии золедроновой кислотой показано в исследованиях HORIZON-PFT [25, 26] и HORIZON-RFT [27], а также в других исследованиях [28, 29]. В нашем исследовании по данным опросника SF-36 на фоне лечения золедроновой кислотой наблюдалось достоверное улучшение качества жизни через 1 год и 2 года как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с контрольной группой (несмотря на то, что изначально показатели качества жизни в контрольной группе были выше).

Наблюдаемые на фоне лечения золедроновой кислотой НЛЯ обычно являются проявлениями острофазовой реакции на введение препарата [4–6, 12], частота их появления заметно уменьшается уже после второй инфузии, а также после профилактического применения нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетоминифена/парацетамола или ибупрофена) [8]. В нашем исследовании наиболее частыми НЛЯ были лихорадка, миалгии, гриппоподобный синдром, головная боль и артралгии. При повторном введении частота НЛЯ уменьшилась (с 24,8% до 12%). Все наблюдаемые нами НЛЯ не были признаны серьезными и не приводили к госпитализации, однако в большинстве случаев (68,8%) потребовали применения сопутствующей симптоматической терапии. Случай смерти в результате инсульта, который наблю-

дался после второго введения препарата, был расценен как не связанный с применением препарата. По данным международных исследований HORIZON-PFT и HORIZON-RFT частота инсульта составляла 2,3% и 4,4% (всего 133 случая) и достоверно не отличалась от группы контроля, в которой ее частота была 2,3% и 3,6% соответственно (всего 126 случаев). Частота смерти в результате инсульта по этим же данным составляла 0,5% и 0,9% (всего 29 случаев) и достоверно не отличалась от группы контроля, в которой ее частота была 0,3% и 0,6% соответственно (всего 17 случаев) [4, 12].

По результатам проведенного опроса как врачи, так и пациентки отмечали хорошую эффективность и переносимость лечения золедроновой кислотой, приверженность к терапии была также высока.

Аккласта® — годовая защита от переломов при остеопорозе в одной инъекции^{1, 2}

70%

Снижение риска* переломов позвоночника^{1, 2}

41%

Снижение риска* переломов шейки бедра^{1, 2}

25%

Снижение риска* внепозвоночных переломов^{1, 2 **}

1

инъекция в год



ЛС-002514

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АККЛАСТА®

ПРИМЕЧАНИЕ. Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛС-002514. **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Аккласта®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ (МНН):** золедроновая кислота. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** раствор для инфузий 5 мг/100 мл. **ПОКАЗАНИЯ.** Постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности костей); профилактика последующих (новых) переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости; остеопороз у мужчин; профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов; профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией); костная болезнь Педжета. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Введение препарата следует проводить с помощью отдельной клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 минут. Препарат Аккласта® не следует смешивать или вводить внутривенно вместе с какими-либо другими препаратами. Нельзя допускать контакта препарата Аккласта® с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы. У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин или с нарушениями функции печени не требуется коррекция дозы препарата. Для лечения постменопаузального остеопороза у женщин, профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости рекомендуемая доза препарата Аккласта® составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата — 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год. Пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за 2 недели до первой инфузии препарата Аккласта® однократно принять витамин D в высоких дозах (от 50 000 до 125 000 МЕ внутрь или внутримышечно). После однократного применения витамина D в высоких дозах пациентам рекомендовано в течение 14 дней до инфузии препарата Аккласта® ежедневно принимать внутрь препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ в сутки). После инфузии препарата Аккласта® в течение года пациентам также следует принимать препараты кальция и витамина D. Для профилактики новых переломов у пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости инфузию препарата Аккласта® следует проводить через две и более недели после операции. Применение в целях профилактики постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией) — внутривенно 1 раз в два года. Для лечения костной болезни Педжета рекомендуемая доза препарата Аккласта® составляет 5 мг однократно (содержимое одного флакона — 100 мл раствора). Повторное лечение костной болезни Педжета препаратом Аккласта® состоит во внутривенном его введении в дозе 5 мг как минимум через один год от начала лечения. При отсутствии клинических признаков ухудшения состояния и/или рентгенологических признаков прогрессирования заболевания следующая инфузия препарата Аккласта® может быть проведена не ранее чем через 12 месяцев после первой. В добавление к этому строго рекомендовано принимать адекватную дозу кальция (как минимум по 500 мг элементарного кальция 2 раза в сутки) как минимум в течение первых 10 дней после введения препарата Аккласта®. Коррекции дозы препарата у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин или при нарушении функции печени не требуется. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата или к любым бифосфонатам. Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию. Беременность, период грудного вскармливания. Нарушения функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 35 мл/мин). Применение у детей и подростков до 18 лет (т.к. безопасность и эффективность применения препарата Аккласта® у пациентов данной категории не изучались). **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Перед применением препарата Аккласта® следует определить клиренс креатинина (например, по формуле Кокрофта — Голта). Перед введением, а также после инфузии препарата следует обеспечить адекватную гидратацию пациента. Это особенно важно для пациентов, получающих терапию диуретиками, а также для пациентов в возрасте старше 65 лет. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Аккласта® с другими лекарственными препаратами, способными ухудшать функцию почек (например, аминогликозиды, диуретики, которые могут способствовать развитию дегидратации). На фоне терапии препаратом у пациентов, имеющих в анамнезе нарушения функции почек, транзитное повышение концентрации креатинина в плазме крови может быть выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек; у таких пациентов определение концентрации креатинина в плазме крови должно проводиться регулярно. При наличии гипокальциемии до начала терапии препаратом Аккласта® необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию другим имеющимся нарушением минерального обмена (например, связанных с нарушением функции паращитовидных желез, нарушением всасывания кальция в кишечнике). Врачу следует обеспечить регулярное наблюдение за пациентами данной категории. При лечении препаратом Аккласта® необходим дополнительный прием кальция и витамина D. Врачу следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска. При применении бифосфонатов, включая препарат Аккласта®, изредка отмечались выраженные боли в костях, суставах и мышцах, в ряде случаев сопровождавшиеся ограничением подвижности. • Золедроновая кислота является действующим веществом препаратов Аккласта® и Зомета® (препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и их нельзя применять одновременно. Случаи развития остеонекроза челюсти отмечались в основном у онкологических пациентов на фоне проводимой терапии, включающей бифосфонаты. Большинство случаев развития остеонекроза челюсти на фоне терапии бифосфонатами были связаны с проведением стоматологических манипуляций. Перед проведением каких-либо стоматологических вмешательств следует предупредить стоматолога о том, что пациент получает лечение препаратом Аккласта®. Во время лечения золедроновой кислотой целесообразно поддерживать надлежащую гигиену ротовой полости, проходить рутинное стоматологическое обследование у стоматолога и немедленно сообщать врачу обо всех симптомах со стороны ротовой полости. На фоне лечения бифосфонатами отмечался остеонекроз других костей, включая бедренную кость, тазобедренный и коленный суставы, плечевую кость, а также наружный слуховой проход. Отмечались случаи возникновения переломов другой локализации (в т.ч. бедренной кости, тазовой кости, коленного сустава, плечевой кости). Имеются сообщения о случаях атипичных подвздошных и диафизарных переломах бедренной кости у пациентов на фоне получения терапии бифосфонатами, особенно у пациентов, длительно получающих антиостеопоретическую терапию. Решение об отмене терапии бифосфонатами у пациентов с подозрением на атипичные переломы бедренной кости должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения риска и пользы. Все пациенты, получающие терапию бифосфонатами, включая препарат Аккласта®, должны быть информированы о необходимости сообщать о любой боли в области бедра или паха. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Аккласта® с препаратами, которые способны оказывать влияние на функцию почек (например, аминогликозидами или диуретиками, вызывающими дегидратацию). **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Лечение постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин, профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов, костная болезнь Педжета: • очень часто — лихорадка; • часто — головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, миалгия, артралгия, боль в костях, боль в спине и конечностях, гриппоподобный синдром, озноб, повышенная утомляемость, астения, боль, общее недомогание; • нечасто — грипп, назофарингит, анемия, снижение аппетита, бессонница, заторможенность, парестезии, сонливость, тремор, обмороки, конъюнктивит, боль в глазах, вертиго, повышение артериального давления, приливы крови к лицу, кашель, одышка, диспепсия, боль в верхней половине живота, боль в животе, запор, сухость во рту, заложенность, гастроэзофагеальный рефлюкс, сыпь, гипергидроз, зуд, эритема, боль в области шеи, костно-мышечная скованность, отек в области суставов, мышечные спазмы, боль в области плечевого пояса, боль в области грудной клетки мышечно-скелетного происхождения, скованность в суставах, артрит, слабость в мышцах, мышечно-скелетная боль, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полиактурия, протеинурия, периферические отеки, жажда, острофазовая воспалительная реакция и некардиальная боль в области грудной клетки; редко — уевит, эписклерит и ирит. В ходе отдельных исследований были зарегистрированы следующие НЯ: гиперемия глаз, повышение показателя С-реактивного белка, гипокальциемия, дисгевзия, зубная боль, гастрит, ощущение сердцебиения, реакции в месте введения препарата. Профилактика постменопаузального остеопороза (нежелательные явления, не отмечавшиеся при других показаниях, или встречающиеся чаще при данном показании): очень часто — головная боль, тошнота, миалгия, боль, озноб; часто — снижение аппетита, тремор, заторможенность, конъюнктивит, боль в глазах, ирит, боль в животе, боль в верхней части живота, запор, повышенное потоотделение в ночные часы, мышечные боли, спазм мышц, боль в области грудной клетки мышечно-скелетного происхождения, боль в челюсти, боль в области шеи, периферические отеки, реакции в месте введения, некардиальная боль в области грудной клетки; нечасто — тревожность, гипестезия, дисгевзия, нечеткое зрение, боль в боку. Случаи развития остеонекроза челюсти отмечались в основном у онкологических пациентов на фоне проводимой терапии, включающей бифосфонаты. В одном клиническом исследовании препарата Аккласта® у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечено небольшое повышение частоты развития фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо. На фоне терапии препаратом Аккласта® в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции и анафилактический шок, бронхоспазм, крапивницу, ангионевротический отек, нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, требующую проведения гемодиализа, или со случаями летального исхода, особенно у пациентов с наличием либо почечной патологии в анамнезе, либо дополнительных факторов риска (например, пожилого возраста, при сопутствующей терапии нефротоксическими препаратами, диуретиками или при тяжелой дегидратации в постинфузионный период), выраженное снижение артериального давления у пациентов с факторами риска, дегидратация вследствие лихорадки, рвоты и диареи, остеонекроз челюсти, склерит и воспаление в области орбиты.

Произведено Новartis Фарма Швейцария

* По сравнению с плацебо. Блэк Д.М., и др. Применение Золедроновой кислоты 1 раз в год для лечения постменопаузального остеопороза. Нац. Англ. Мед. Журнал; (2007); 356: 1809-1822

** Внепозвоночные переломы: запястий, ребер, костей предплечья, плеча, бедра (исключая переломы пальцев ног, рук, лица и черепа).

1. Инструкция по применению препарата Аккласта®. Рег. уд. ЛС-002514.

2. Блэк Д.М., и др. Применение Золедроновой кислоты 1 раз в год для лечения постменопаузального остеопороза. Нац. Англ. Мед. Журнал; (2007); 356: 1809-1822

Информация предназначена для медицинских/фармацевтических работников
RU1708683683

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

SANDOZ A Novartis Division

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

Заключение

Таким образом, результаты данного наблюдательного исследования подтвердили клиническую эффективность и безопасность препарата Акласта® (золедроновая кислота) у женщин с ПМО, показанные ранее в международных клинических исследованиях, в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. Лечение золедроновой кислотой по сравнению с контролем приводило к достоверному и выраженному увеличению МПК, снижению маркеров костного обмена и повышению качества жизни. Эффективность, переносимость и приверженность к терапии оценивались как хорошие и очень хорошие большинством врачей и пациенток. ■

Источник финансирования

Статья опубликована по заказу и при поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма», авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами, статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. А. Н. Шандин является сотрудником компании ООО «Новартис Фарма».

Литература

- Остеопороз. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов при участии Российской ассоциации по остеопорозу, Российской ассоциации ревматологов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации по менопаузе и Ассоциации гинекологов-эндокринологов. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf.
- Михайлов Е. Е., Беневолентская Л. И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003.
- Лесняк О. М., Еришова О. Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011, т. 14, № 2, 7–10.
- Black D. M., Delmas P. D., Eastell R., Reid I. R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N Engl J Med. 2007, May 3; 356 (18): 1809–1822.
- Black D. M., Reid I. R., Boonen S., Bucci-Rechtweg C. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // J Bone Miner Res. 2012, Feb; 27 (2): 243–254.
- Black D. M., Reid I. R., Cauley J. A., Cosman F. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // J Bone Miner Res. 2015, May; 30 (5): 934–944.
- McClung M., Miller P., Recknor C., Mesenbrink P. et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. 2009, Nov; 114 (5): 999–1007.
- Wark J. D., Bensen W., Recknor C., Ryabitsheva O. et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg // Osteoporos Int. 2012, Feb; 23 (2): 503–512.
- McClung M., Recker R., Miller P., Fiske D. et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate // Bone. 2007, Jul; 41 (1): 122–128.
- Saag K., Lindsay R., Kriegman A., Beam E. et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density // Bone. 2007, May; 40 (5): 1238–1243.
- Cosman F., Eriksen E. F., Recknor C., Miller P. D. et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH (1–34)] in postmenopausal osteoporosis // J Bone Miner Res. 2011, Mar; 26 (3): 503–511.
- Lyles K. W., Colón-Emeric C. S., Magaziner J. S., Adachi J. D. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // N Engl J Med. 2007, Nov 1; 357 (18): 1799–1809.
- Colón-Emeric C. S., Mesenbrink P., Lyles K. W., Pieper C. F. et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture // J Bone Miner Res. 2010, Jan; 25 (1): 91–97.
- Adachi J. D., Lyles K., Boonen S., Colón-Emeric C. et al. Subtrochanteric fractures in bisphosphonate-naïve patients: results from the HORIZON-recurrent fracture trial // Calcif Tissue Int. 2011, Dec; 89 (6): 427–433.
- Orwoll E. S., Miller P. D., Adachi J. D., Brown J. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study // J Bone Miner Res. 2010, Oct; 25 (10): 2239–2250.
- Boonen S., Reginster J. Y., Kaufman J. M., Lippuner K. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis // N Engl J Med. 2012, Nov 1; 367 (18): 1714–1723.
- Reid D. M., Devogelaer J. P., Saag K., Roux C. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // Lancet. 2009, Apr 11; 373 (9671): 1253–1263.
- Reid I. R., Miller P., Lyles K., Fraser W. et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease // N Engl J Med. 2005, Sep 1; 353 (9): 898–908.
- Hosking D., Lyles K., Brown J. P., Fraser W. D. et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate // J Bone Miner Res. 2007, Jan; 22 (1): 142–148.
- Юренина С. В., Якушевская О. В. Влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность костной ткани и биохимические маркеры костного ремоделирования (результаты трехлетнего наблюдения) // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 52. С. 32–37.
- Delmas P. D., Munoz F., Black D. M., Cosman F. et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis // J Bone Miner Res. 2009, Sep; 24 (9): 1544–1551.
- Eastell R., Black D. M., Boonen S., Adami S. et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density // J Clin Endocrinol Metab. 2009, Sep; 94 (9): 3215–3225.
- Jacques R. M., Boonen S., Cosman F., Reid I. R. et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // J Bone Miner Res. 2012, Aug; 27 (8): 1627–1634.
- Bell K. J., Hayen A., Glasziou P., Irwig L. et al. Potential Usefulness of BMD and Bone Turnover Monitoring of Zoledronic Acid Therapy Among Women With Osteoporosis: Secondary Analysis of Randomized Controlled Trial Data // J Bone Miner Res. 2016, Sep; 31 (9): 1767–1773.
- Sambrook P. N., Silverman S. L., Cauley J. A., Recknor C. et al. Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from the HORIZON-PFT // Bone. 2011, Jun 1; 48 (6): 1298–1304.
- Cauley J. A., Black D., Boonen S., Cummings S. R. et al. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest, and back pain: randomized, controlled HORIZON Pivotal Fracture Trial // J Bone Miner Res. 2011, May; 26 (5): 984–992.
- Adachi J. D., Lyles K. W., Colón-Emeric C. S., Boonen S. et al. Zoledronic acid results in better health-related quality of life following hip fracture: the HORIZON-Recurrent Fracture Trial // Osteoporos Int. 2011, Sep; 22 (9): 2539–2549.
- Huang S., Lin H., Zhu X., Chen X. et al. Zoledronic acid increases bone mineral density and improves health-related quality of life over two years of treatment in Chinese women with postmenopausal osteoporosis // Endokrynol Pol. 2014; 65 (2): 96–104.
- Gokosmanoglu F., Varim C., Atmaca A., Atmaca M. H. et al. The effects of zoledronic acid treatment on depression and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis. A clinical trial study // J Res Med Sci. 2016, Nov 7; 21: 112.

Проблемы поддержания метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков

Е. Б. Башнина¹, доктор медицинских наук, профессор
И. М. Царгасова

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

Резюме. В статье представлено обсуждение основных факторов, препятствующих стойкой метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков, которые необходимо учитывать при ведении пациента, подборе и контроле терапии, а также при обучении самих пациентов и их родителей управлению заболеванием.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, пубертатный период, метаболическая компенсация, инсулинорезистентность, инсулинотерапия.

Abstract. The purpose of this report is to discuss the main factors that prevent the stable metabolic compensation of type 1 diabetes mellitus in adolescents, which must be taken into account in the management of the patient, the selection and control of therapy, as well as in training the patients themselves and their parents to control the disease.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, puberty, metabolic compensation, insulin resistance, insulin therapy.

Подростковый период — это переходная фаза развития между детством и взрослой жизнью, которая включает в себя биологические и психосоциальные изменения, связанные с половым созреванием [1].

У детей в пубертатном периоде отмечается крайне лабильное течение сахарного диабета (СД) 1 типа. Проблемы поддержания метаболической компенсации заболевания обусловлены как эндогенными, связанными с изменениями эндокринной регуляции на фоне пубертата, так и экзогенными, обусловленными психосоциальным становлением личности факторами [1, 2].

Исследования в области диабетологии свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 1 типа в период полового созревания более высокий

риск развития тяжелых сосудистых осложнений по сравнению с молодыми людьми, у которых развивается диабет после полового созревания [3]. Также признано, что более высокие показатели хронической гипергликемии — HbA_{1c} часто наблюдаются именно во время пубертатного периода [4].

Эндогенные факторы, приводящие к трудностям метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков

Основным гормональным фактором, вызывающим трудности метаболической компенсации СД 1 типа в пубертатном периоде, является инсулинорезистентность (ИР). Дети и подростки с СД 1 типа имеют очень широкий диапазон чувствительности к инсулину, который определяется по полу, возрасту, количеству жировой ткани и гликемическому контролю. Чувствительность

к инсулину значительно снижается с началом полового созревания. Существуют исследования, по результатам которых выявлено, что у девочек в период полового созревания ИР выражена сильнее, чем у мальчиков [6].

Пубертатный период характеризуется снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и появлением физиологической ИР в силу повышения секреции ряда гормонов и в первую очередь гормона роста и половых гормонов [3].

ИР у подростков с СД 1 типа выражается в возрастании потребности в инсулине более 1 ЕД/кг массы, достигающей в отдельных случаях 1,5 и даже 2 ЕД/кг. По сравнению со здоровыми лицами у подростков с СД повышена спонтанная секреция гормона роста (ГР). ГР обладает контринсулярным действием, и даже физиологическое увеличение его уровня в ночное время приводит к снижению чувствительности к инсулину [7].

¹ Контактная информация:
bashnina@mail.ru

Увеличение ИР особенно заметно в утренние часы в связи с гиперсекрецией ГР в ночное время, проявляется развитием феномена «утренней зари» и тем самым приводит к значительным трудностям достижения метаболической компенсации. Развитие феномена «утренней зари» требует пересмотра базисной терапии, нередко введения дополнительной инъекции короткого или ультракороткого инсулина в ранние утренние часы, решения вопроса целесообразности перевода на помповую инсулинотерапию [3, 7].

Гипогликемические эпизоды также являются одним из основных патогенетических факторов, определяющих лабильное течение СД у подростков и препятствующих достижению метаболической компенсации.

Факторы риска гипогликемий:

- нарушение режима терапии: увеличение дозы инсулина, уменьшение количества пищи, физические нагрузки;
- низкий уровень гликированного гемоглобина;
- снижение чувствительности к автономным симптомам;
- ночное время;
- прием алкоголя;
- сопутствующие заболевания — целиакия (вследствие нарушенного всасывания) и гипокортицизм (вследствие снижения уровня контринсулярных гормонов) [3].

В многочисленных исследованиях получены убедительные данные о повышении риска развития гипогликемии по мере снижения уровня HbA_{1c} .

Перенесенные гипогликемии, истощение адреналовой и гликогеновой контррегуляции и развивающаяся автономная нейропатия приводят к развитию синдрома нечувствительности к гипогликемии. С другой стороны, страхи в отношении гипогликемии могут привести к ухудшению показателей метаболической компенсации.

Ночная гипогликемия отмечается у 13–56% подростков с СД 1 типа. Более чем у 50% подростков ночная гипогликемия протекает бессимптомно. Скрытая ночная гипогликемия может привести к гипергликемии утром, и если пациент или врач увеличат в связи с этим дозу инсулина, это может усугубить проблему. Ночная гликемия особенно опасна и может привести к синдрому «внезапной смерти в постели», который описывается

у молодых людей и даже подростков с СД 1 типа [2].

Важным показателем компенсации СД является отсутствие частых гипогликемий. При стремлении добиться нормогликемии всегда повышен риск развития гипогликемических реакций. При этом необходимо стремиться к компромиссу между возможно максимально низким уровнем гликемии и отсутствием гипогликемических реакций [3].

Гипогликемические эпизоды и феномен «утренней зари» (гипергликемия в ранние утренние часы) у подростков — основные патогенетические факторы, определяющие лабильное течение СД, препятствующие достижению метаболической компенсации [7].

Перенесенный эпизод тяжелой гипогликемии у детей и подростков приводит к долгосрочному высокому риску повторной гипогликемии [8]. Поэтому клиницистам следует продолжать регулярно отслеживать историю гипогликемий при каждом посещении, обучать пациентов и семьи и, когда это возможно, корректировать терапию во избежание повторения гипогликемий [9].

С накоплением опыта ведения интенсивной терапии и совершенствования методов самоконтроля, а также по мере широкого внедрения аналогов инсулина и помповой инсулинотерапии количество случаев тяжелой гипогликемии снизилось до минимальных значений [3].

Экзогенные факторы, приводящие к трудностям метаболической компенсации сахарного диабета 1 типа у подростков

У подростков с СД 1 типа наблюдается более высокая распространенность аффективных расстройств (тревога, депрессия, расстройство питания, рискованное поведение) по сравнению с подростками без СД [10].

Исследования показали, что психические расстройства приводят к ухудшению управления и контроля СД и, как следствие, к ухудшению лабораторных показателей компенсации заболевания. И наоборот, по мере ухудшения гликемического контроля возрастает вероятность психических проблем [11].

Психосоциальными факторами, ухудшающими метаболическое управление СД 1 типа, являются:

- плохая поддержка/сплоченность семьи;

- один родитель;
- семейные стрессы/конфликты;
- наличие психического расстройства/расстройства пищевого поведения;
- чрезмерное давление сверстников;
- плохая приверженность терапии [12].

Жизненная ситуация, в которой оказывается ребенок, характеризуется высокой зависимостью от взрослых, безусловно, не только в материальном, но и в психологическом плане. Родители принимают решения о том, какое лечение он будет получать, как будет строиться его жизнь, но наиболее важно то, что именно от них зависит становление его психической сферы, развитие тех или иных характеристик и функций. Следовательно, отношение родителей к ребенку и присущий им стиль воспитания являются центральными факторами достижения как психологического благополучия ребенка, так и компенсации СД [13].

Наличие психологических симптомов и проблем с диабетом у детей и подростков часто зависят от так называемого семейного стресса. Исследования показали, что, хотя родительские психологические проблемы могут искажать восприятие контроля над диабетом ребенка, часто они связаны с плохой психологической адаптацией и контролем СД [14].

Распространенность расстройств пищевого поведения (РПП) среди подростков с СД 1 типа колеблется от 8% до 30%, что значительно выше, чем среди их недиабетических сверстников (1–4%), и чаще наблюдается у девочек, чем у мальчиков. Данная проблема серьезно препятствует поддержанию компенсации углеводного обмена [10].

РПП связаны с плохим метаболическим контролем, более ранним началом и быстрым развитием микрососудистых осложнений. РПП при СД 1 типа в основном проявляются нервной булимией, тогда как нервная анорексия встречается редко [10]. Больные СД 1 типа с нервной булимией постоянно озабочены приемом пищи, не могут удержаться от переедания, при этом наличие избыточной массы тела вызывает у них болезненный страх. Чтобы избежать прибавки массы тела, больные часто прибегают к пропуску инъекции инсулина, и возникающая при этом гипергликемия сопровождается глюкозурией

и, следовательно, снижением массы тела [11].

В нескольких исследованиях были определены потенциальные факторы риска развития неупорядоченного питания и нарушения пищевого поведения, к ним относятся:

- женский пол;
- возраст 13–14 лет для девочек и старше 16 лет для мальчиков, связанный с гормональными и психоэмоциональными изменениями;
- увеличение массы тела (частично связанное с инсулинотерапией), которое приводит к отрицанию и неудовлетворенности собственной внешностью;
- постоянная озабоченность по поводу питания при СД;
- наличие расстройств пищевого поведения у родителей (особенно матери);
- наличие других психических расстройств (таких как депрессия, тревога или злоупотребление психоактивными веществами);
- проблемы в семейных отношениях (отсутствие доверия к родителям в отношении контроля диабета) [10].

При пятилетнем наблюдении хотя бы один эпизод РПП отмечался у 51% подростков с СД 1 типа. РПП у больных СД повышают риск развития осложнений (ретинопатии, нейропатии, дислипидемии, госпитализации по поводу декомпенсации СД и кетоацидоза) и смертность [4].

Рискованное поведение также создает трудности метаболической компенсации СД у подростков [3]. Рискованное поведение включает в себя в первую очередь употребление алкоголя и запрещенных препаратов. Подростки нуждаются в повторных циклах обучения на новом информационном уровне в школе самоконтроля, а также в доверительных беседах с врачом. Такие проблемы, как нарушение функции головного мозга, формирование зависимости, влияние на функцию печени, блокирование глюконеогенеза с возможностью развития тяжелых отсроченных гипогликемий при употреблении алкоголя, должны подробно обсуждаться с подростками. Подростки должны знать, что курение является дополнительным фактором риска развития сосудистых осложнений, а запрещенные препараты могут нарушать функцию головного мозга и увеличивать количество ошибок в отношении терапии СД. В беседе с подростком следует

идти по пути обсуждения решения возникающих проблем и минимизации рисков ошибок подросткового периода.

Периодическая психосоциальная оценка должна проводиться у всех подростков с СД 1 типа для раннего выявления психосоциальных проблем и своевременного направления к специалисту. Нередко подростки нуждаются в профессиональной помощи психологов [3].

Заключение

Несмотря на современные достижения в области терапии СД 1 типа, стойкая метаболическая компенсация у подростков является сложной задачей практической диабетологии.

Обучение методам управления заболеванием — ключ к успешному ведению больных с СД. Данные исследований в области терапевтического обучения свидетельствуют о том, что лечение СД у подростков должно быть основано на реализации комплексного подхода к поддержанию гликемического контроля, определяющего психосоциальную адаптацию молодых пациентов. Для достижения максимальной эффективности традиционных способов лечения СД необходимо предоставлять всем молодым людям с заболеванием и тем, кто за ними ухаживает, качественное, структурированное обучение. Мотивация подростков к осознанию ответственности за свое здоровье, повышение приверженности к постоянному эффективному самоконтролю являются одной из важнейших задач врача и родителей при работе с подростками [3].

Высокий риск сосудистых осложнений в подростковом возрасте требует приближения целевых показателей углеводного обмена к взрослой популяции, однако гормональные особенности и психологические аспекты подросткового возраста усложняют достижение этой цели и требуют больших усилий как семьи, так и органов здравоохранения. ■

Литература

1. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, 2011.
2. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011.
3. Дедов И. И., Кураева Т. П., Петеркова В. А.

Сахарный диабет у детей и подростков.

ГЭОТАР-Медиа, 2013.

4. Plamper M., Gohlke B., Woelfle J., Konrad K., Rohrer T., Hofer S., Bonfig W., Fink K., Holl R. W. Interaction of Pubertal Development and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus // J Diabetes Res. 2017; 2017: 8615769. Published online 2017 Nov 7.
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Вукулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. 2017; 20 (1): 13–41.
6. Szadkowska A., Pietrzak I., Mianowska B., Bodalska-Lipińska J., H. A. Keenan, E. Toporowska-Kowalska, M4ynarski W., Bodalski J. Original Article: Metabolism Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. 2007.
7. Башнина Е. Б., Корналевская А. О., Трясова Т. Ю. Инсулинотерапия у подростков с сахарным диабетом: проблемы и пути решения // Лечащий Врач. 2012.
8. Pacaud D., Hermann J. M., Karges B., Rosenbauer J., Danne T., Dürr R., Herbst A., Lindauer S., Müther S., Pötzsch S., Raile K., Witsch M., Holl R. W. Initiative DPV. Risk of recurrent severe hypoglycemia remains associated with a past history of severe hypoglycemia up to 4 years: Results from a large prospective contemporary pediatric cohort of the DPV.
9. Blasetti A., Di Giulio C., Tocco A. M., Verrotti A., Tumini S., Chiarelli F., Altobelli E. Variables associated with severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. Published February 1, 2011. Vol. 12, Issue 1; p. 4–10.
10. Kakleas K., Kandyla B., Karayianni C., Karavanaki K. Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Problèmes psychosociaux des adolescents atteints de diabète de type 1 (DT1) // Diabetes & Metabolism. 2009, vol. 35, p. 339–350.
11. Joshua S. Borusa, Lori Laffel. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention // Curr Opin Pediatr. 2010 Aug; 22 (4): 405–411.
12. Clara Y. Ye., Thor C. Jeppson, Ellen M. Kleinmaus, Harald M. Kliems, Jennifer M. Schopp, MA, Elizabeth D. Cox. Outcomes That Matter to Teens With Type 1 Diabetes // Diabetes Educ. 2017 Jun; 43 (3): 251–259. Published online 2017 Mar 21.
13. Karishma A. Datye, Daniel J. Moore, William E. Russell, Sarah S. Jaser A Review of Adolescent Adherence in Type 1 Diabetes and the Untapped Potential of Diabetes Providers to Improve Outcomes // Curr Diab Rep. 2015 Aug; 15 (8): 621.
14. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Psychological care of children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 175–184.

Изучение приверженности больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией к достижению целевых уровней артериального давления и пути ее повышения

И. Н. Репинская¹

Т. В. Огир

Е. М. Доля, кандидат медицинских наук

Г. Н. Кошукова, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Примышева, кандидат медицинских наук

Д. В. Шадуро, кандидат медицинских наук

Б. Г. Чолах

ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского, Симферополь

Резюме. В статье проведен обзор литературы по приверженности больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией к гипотензивной терапии. Представлены основные нарушения режима приема гипотензивных препаратов и наиболее распространенные их сочетания. Проведен анализ рекомендаций врачей по приему препаратов. Были сформулированы рекомендации по повышению эффективности комплаенса в системе «врач — пациент».

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, гипотензивная терапия, приверженность.

Abstract. The article reviews adherence to hypotensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. In this research, the main non-compliance with hypotensive medications and their most common combinations are presented. Analysis of doctor's recommendations for taking medications was made. We formulated recommendations for improving compliance in the Doctor-Patient System.

Keywords: diabetes, arterial hypertension, hypotensive therapy, adherence.

На сегодняшний день численность больных сахарным диабетом (СД) и прежде всего СД 2 типа увеличивается со скоростью, опережающей прогнозы экспертов Международной диабетической ассоциации (International Diabetes Federation, IDF). За последние 10 лет (с 2004 по 2014 г.) количество больных увеличилось вдвое: со 194 до 387 млн человек. Согласно последним прогнозам IDF в 2040 г. СД будет болеть 642 млн человек, т. е. каждый 10-й житель планеты. Опасность

в том, что больше половины больных не знают о своем диагнозе, а следовательно, не получают лечение [1]. По данным экспертов ВОЗ при длительности заболевания СД более 20 лет 10% больных становятся нетрудоспособными из-за нарушения зрения, 50% — погибают вследствие хронической почечной недостаточности. Среди пациентов с большим стажем в 5 раз чаще диагностируется инфаркт миокарда, в 3 раза чаще — инсульт. Смертность среди больных СД в 20 раз превышает таковую в общей популяции [2]. По данным зарубежных исследований распространенность артериальной гипертензии (АГ) составляет 30–45% среди взрослого населения

и около 40% — по данным российских исследований. В российской популяции распространенность АГ среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47%, тогда как среди женщин распространенность АГ около 40% [3]. СД и АГ являются взаимно отягощающими состояниями, которые обладают мощным повреждающим действием, с быстрым развитием осложнений, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды мозга и сетчатки. И как итог — значительное возрастание риска развития инсульта, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, других сердечно-сосудистых заболеваний

¹ Контактная информация:
repinskaya.irina@mail.ru

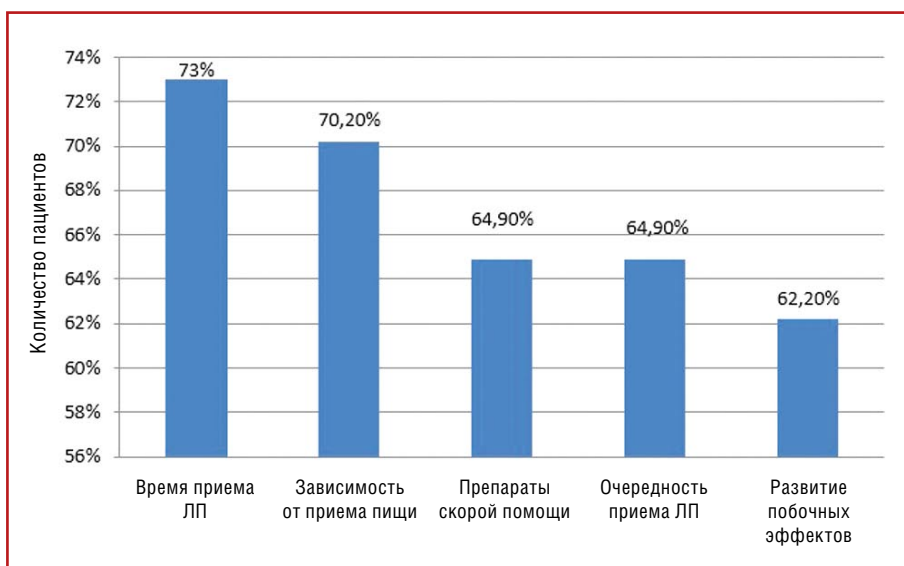


Рис. 1. Анализ рекомендаций врача, на которые он обращает внимание при назначении лекарственных препаратов



Рис. 2. Характеристика нарушений режима приема препаратов

и событий, существенно повышающих инвалидизацию и смертность среди пациентов. В целом 80% таких больных умирает вследствие сердечно-сосудистых заболеваний: 65% — от приобретенных патологий сердца, 15% — от нарушений мозгового кровообращения [4]. Больным СД 2 типа и АГ необходимо учитывать особенности заболевания и сопутствующей патологии, придерживаться принципов сбалансированного питания, постоянно принимать лекарственные препараты. С целью профилактики нежелательных сердечно-сосудистых событий в лечении СД 2 типа особое место отводится достижению целевых значений гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), артериального давления (АД), холестерина. В настоящее время основной подход в лечении АГ у больных СД 2 типа заключается в применении низкодозовой комбинированной терапии уже на первой ступени лечения АГ, при этом использование двух и более гипотензивных препаратов более эффективно снижает высокое АД, чем

увеличение дозы каждого из этих препаратов при монотерапии [5]. По данным многочисленных исследований приверженность и дальнейшее применение терапии существенно уменьшаются через 12 месяцев лечения (61,8% для удержания и 57% для приверженности). Пациенты, которые получали терапию в течение 1 года, в 50% случаев прекращают лечение в последующие 2 года [6]. Все это требует повышения приверженности пациентов к сахароснижающей и гипотензивной терапии. Изучение приверженности к терапии гипотензивными препаратами больных СД 2 типа и сопутствующей АГ, наиболее распространенных причин нарушения режима приема лекарственных препаратов (ЛП), влияния рекомендаций врача на приверженность к терапии явилось целью нашего исследования.

Материалы и методы исследования

Обследовано и проведено анкетирование 37 пациентов СД 2 типа

и АГ в возрасте от 42 до 75 лет (средний возраст $61,5 \pm 1,5$ лет), которые находились на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», г. Симферополь. В исследование были включены 78,4% женщин и 21,6% мужчин. Средний стаж заболевания СД 2 типа — $13,5 \pm 1,3$ года, длительность заболевания АГ более года. Все пациенты получают сахароснижающую терапию пероральными сахароснижающими препаратами в монотерапии (51,4%) и в комбинации с инсулином (48,6%), а также гипотензивную терапию в различных комбинациях. Согласно стандартам оказания медицинской помощи больным СД проведены клинические, биохимические и инструментальные методы обследования, а также предложена «Анкета для пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией» (модифицированная анкета Пифагор IV), где были использованы вопросы из теста Мориски—Грина по приверженности:

- Забываете ли Вы когда-либо принять лекарства?
- Нарушаете ли Вы время приема?
- Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
- Если Вы чувствуете себя плохо после приема препаратов, пропускаете ли Вы следующий прием?

Обработка данных осуществлялась в программах Microsoft Excel и MedStat.

Результаты и обсуждение

Все пациенты имеют избыточную массу тела и ожирение (индекс массы тела $31,6 \pm 0,9$ кг/м², окружность живота $110,2 \pm 1,6$ см). Данные клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о том, что у большинства пациентов не достигнуты целевые значения HbA_{1c} ($9,1 \pm 0,43\%$), АД (САД $150 \pm 3,7$ мм рт. ст., ДАД $90 \pm 2,4$ мм рт. ст.), холестерина ($5,4 \pm 0,3$ ммоль/л). Средние значения креатинина $88,31 \pm 3,2$ ммоль/л (распределение отличается от нормального на уровне значимости, $p = 0,04$).

При обследовании пациентов выявлены следующие данные по АГ: вторая стадия у 54%, вторая степень у 78,4%, очень высокий сердечно-сосудистый риск был установлен у 75,7% пациентов. При обработке анкетных данных режима приема препаратов было обнаружено, что пациенты не соблюдают выполнение назначений в 69,5% случаев ($p = 0,03$). При этом рекоменда-

Характеристика гипотензивной терапии у пациентов с СД 2 типа и АГ

Группы препаратов	Ингибиторы АПФ	Диуретики	Блокаторы кальциевых каналов	Блокаторы рецепторов ангиотензина 2	Бета-блокаторы
Количество человек, %	N = 26 (70,2%)	N = 23 (62,1%)	N = 14 (37,8%)	N = 4 (10,8%)	N = 12 (32,4%)

ции врача по приему ЛП получили 81% опрошенных.

Как видно на представленном рис. 1, специалисты обращают внимание пациентов на время приема ЛП — 73%, прием ЛП в зависимости от приема пищи — 70,2%, купирование криза — 64,9%, очередность приема препаратов — 64,9%, развитие побочных эффектов в 62,2% случаях. Это свидетельствует о том, что более 50% пациентов внимательно выслушали и запомнили рекомендации лечащего врача.

Даже самые эффективные препараты не будут «работать» у пациентов, которые их не принимают. Приверженность пациентов к лечению является ключевым фактором успешности терапии и позволяет существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [7]. Согласно нашему опросу, забывают принять ЛП — 43,2%, нарушают время приема ЛП — 40,5%, не принимают при хорошем самочувствии — 43,2%, не принимают при плохом самочувствии после приема ЛП — 8,1% (рис. 2).

У 69,6% исследуемых встречаются несколько вариантов нарушений приема. Наиболее распространенными сочетаниями являются: забывают принять препарат и не принимают, если чувствуют себя хорошо ($p < 0,01$), нарушают время приема и не принимают, если чувствуют себя хорошо ($p = 0,02$), забывают принять препарат и нарушают время приема ($p < 0,01$).

Анализируя данные по приверженности из теста Мориски–Грина, отмечается комплаентная приверженность (4 балла) у 37,8% пациентов, частично комплаентная (3 балла) — у 18,9%, некомплаентная (менее 3 баллов) — у 43,2%.

Пациенты со значениями гликемии выше 25,0 ммоль/л чаще пропускают прием ЛП. При повышении уровня креатинина отмечается более регулярный прием препаратов.

Самыми назначаемыми являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Назначение иАПФ в качестве антигипертензивных средств у больных АГ при СД 2 типа имеет целый ряд преимуществ: гипотензивная эффективность, низкая

частота побочных эффектов, доказанное кардио-, вазо- и нефропротективное действие, улучшение качества жизни больных, снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [8]. Значимое превосходство и эффективность наблюдаются при использовании комбинации иАПФ с диуретиками и блокаторами кальциевых каналов (БКК), что приводит к достижению целевых значений артериального давления (АД) [9–11]. В группе пациентов, принимающих БКК (амлодипин) ($n = 13$), 84,6% не забывают принимать ЛП ($p = 0,01$) и 92,3% не нарушают время приема ($p \leq 0,01$). Большинство опрошенных отметили удобство при использовании фиксированных комбинаций ЛП и препаратов, требующих однократного приема [12].

Выводы

В ходе исследования нами установлено, что коморбидное течение СД 2 типа и АГ наблюдается у пациентов с более высокими показателями индекса массы тела, систолического и диастолического давления, более высоким уровнем гликозилированного гемоглобина и холестерина. Пациенты грубо нарушают диету, часто отказываются или нарушают режим приема ЛП, соответственно, имеют плохие показатели углеводного обмена и АД. Пациенты, получающие рекомендации специалистов, чаще нарушают режим приема ЛП, что свидетельствует о низком комплаенсе в системе «врач–пациент». Наблюдается сочетание причин нарушений режима приема ЛП. Применение амлодипина в схеме лечения положительно влияет на режим приема и способствует снижению АД. Необходимо мотивировать пациента на достижение целевых значений АД, повышать уровень приверженности пациента к проводимой терапии, что в перспективе уменьшит риск развития осложнений и улучшит прогноз. ■

Литература

1. Дедов И. И., Мельниченко М. В. Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 576 с.
2. Сенаторова А. С., Караченцев Ю. И., Кравчун Н. А. и др. Сахарный диабет: от ребен-

ка до взрослого. Харьков: Изд-во ХНМУ, 2009. 260 с.

3. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии / Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-й пересмотр. М., 2010. <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf> (дата обращения: 02.04.2016).
4. Шестакова М. В. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: механизмы развития и тактика лечения // Сахарный диабет. 1999. № 3. С. 19–23.
5. Турчина В. В., Доля Е. М., Репинская И. Н. Анализ эффективности антигипертензивной терапии в амбулаторной практике и на стационарном этапе лечения / Материалы 89-й международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Теоретические и практические аспекты современной медицины»: Тезисы докладов. Симферополь, 20 апреля 2017 г. С. 93–94.
6. Чукаева И. И. Комплаентность и возможности полнотозовых комбинированных гипотензивных препаратов // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18, № 1. С. 46–51.
7. Жулинская С. Приверженность пациентов как ключевой фактор как ключевой фактор успешности терапии. Мнения экспертов, озвученные на XVIII Национальном конгрессе кардиологов Украины // Рациональна фармакотерапія 2017. № 4 (45). С. 44–47.
8. Селиванова Г. Б. Артериальная гипертензия и сахарный диабет: роль ингибиторов АПФ // Доктор.Ру. 2007. № 4 (35). С. 17–19.
9. Ersoy C. S., Budak F. et al. Effect of amlodipine on insulin resistance & tumor necrosis factor- α levels in hypertensive obese type 2 diabetic patients // Indian J Med Res. 2004, Nov; 120 (5): P. 481–488.
10. Kloner R. A., Neutel J., Roth E. M. et al. Blood pressure control with amlodipine add-on therapy in patients with hypertension and diabetes: results of the Amlodipine Diabetic Hypertension Efficacy Response Evaluation Trial // Ann Pharmacother. 2008, Nov; 42 (11): p. 1552–1562.
11. Shirure P. A., Tadv N. A., Bajait C. S. et al. Comparative effect of fixed dose combination of Amlodipine + Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage-2 essential hypertensive patients // Int J Med Res Health Sci. 2012; 1 (1): P. 13–19.
12. Gradman A. H., Lefebvre P. et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study // Hypertension. 2013, Feb; 61 (2): p. 309–318.

Множественные эндокринные неоплазии у детей и подростков

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
С. А. Мирошниченко

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

Резюме. В статье представлен современный анализ семейных форм синдрома множественной эндокринной неоплазии у детей и подростков в иностранной и отечественной литературе. Описаны генетические мутации и характерные им фенотипические проявления, методы диагностики, подходы к профилактике и лечению.

Ключевые слова: множественная эндокринная неоплазия, дети, гиперпаратиреоз, феохромоцитома, невусы.

Abstract. The article presents a modern analysis of the family forms of the syndrome of multiple endocrine neoplasia in children and adolescents in foreign and domestic literature. Genetic mutations and characteristic phenotypic manifestations, diagnostic methods, approaches to prevention and treatment are described.

Keywords: multiple endocrine neoplasia, children, hyperparathyroidism, pheochromocytoma, nevi.

Под синдромом множественной эндокринной неоплазии (МЭН) понимают формирование в двух или более органах эндокринной системы наследственных доброкачественных или злокачественных опухолей и других (диффузных, узловых) гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов. Несмотря на относительную редкость сочетания множественных опухолей в разных эндокринных железах, в последнее десятилетие возросло количество публикаций, посвященных этой проблеме. Разработка и внедрение в клиническую практику широкого набора современных методов исследований (молекулярно-генетических, иммуноморфологических, мониторингирования уровня гормонов и др.) способствовали значительному нарастанию выявления больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии. Признание важности семейного генетического скрининга привело к более тщательному описанию этого синдрома, ранней диагностике и своевременному лечению.

Количество нозологических форм МЭН-синдрома постоянно расширяется. В настоящее время в него включают четыре генетически различных семейных заболевания, Карни-комплекс, синдром Пейтца—Йегерса, нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Гиппеля—Линдау, синдром Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева [1].

Каждый из этих синдромов наследуется по аутосомно-доминантному типу, а фенотипические признаки характеризуются высокой пенетрантностью, разной степенью экспрессивности и внешне не всегда связаны с последствиями мутации отдельного гена. В отдельных случаях точная локализация мутации не известна.

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН 1-го типа)

Синдром МЭН 1-го типа (синдром Вермера) — включает в себя гетерогенные наследственные заболевания, в патогне-

незе которых лежит гиперплазия или опухолевая трансформация нескольких эндокринных желез, в основном нейро-эктодермального происхождения. Синдром характеризуется опухолями околощитовидных желез, гипофиза и островков Лангерганса поджелудочной железы. Возможно также появление дуоденальных гастрином, карциноидных опухолей (производных передней эмбриональной кишки), доброкачественных аденом надпочечников и липом.

Причиной МЭН 1-го типа являются мутации в гене менина, который расположен в длинном плече хромосомы 11 (11q13). Эти изменения в гене идентифицируются у 70–95% пациентов с данным синдромом. Менин является классическим опухолевым супрессором, регулирующим клеточный цикл и транскрипцию. Недостаточность менина приводит к гиперплазии клеток, а отсутствие менина — к их опухолевой трансформации. Частота МЭН 1-го типа составляет 1 случай на 30 000 населения. Среди больных с первичным гиперпаратиреозом синдром МЭН 1-го типа встречается в 2–4% [2].

Синдром Вермера характеризуется высокой пенетрантностью. Первые клинические симптомы у 50% пациентов появляются к 20 годам, а в возрасте старше 40 лет — почти у 95%. Возраст начала заболевания колеблется от 4 до 80 лет, но пик манифестации приходится на возраст от 20 до 40 лет [3].

Вышеизложенные статистические данные говорят о том, что примерно в 50% случаев МЭН 1-го типа может встретиться в детском возрасте, что в свою очередь требует бдительности и более тщательного генетического скринингового контроля детей в семьях с выявленными мутациями гена менина.

МЭН 1-го типа отличается вариабельностью сочетания клинических проявлений. В литературе описано более 20 различных комбинаций эндокринных и метаболических нарушений в рамках данного синдрома. Примерно в 40% случаев МЭН 1-го типа поражаются три эндокринные железы — околощитовидные, поджелудочная железа и гипофиз. У больных с мутацией гена менина и поражением хотя бы одной из этих трех характерных для МЭН 1-го типа опухолей существует риск последующего развития любой из двух других. Чаше синхронно или последовательно развиваются опухоли пара-

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

щитовидных желез (в 95% случаев), желудочно-кишечного тракта (в 30–80%), аденогипофиза (в 15–90%) [4].

Наиболее характерными новообразованиями для синдрома МЭН 1-го типа являются гиперплазия или опухоли паращитовидных желез, приводящие к развитию у пациента первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). Клинические симптомы обнаруживаются обычно в молодом возрасте (20–25 лет). Поражаются либо три, либо все четыре околощитовидные железы. Из-за нарушения кальциевого обмена больные испытывают постоянное чувство жажды, развиваются полидипсия, полиурия, мочекаменная болезнь или нефрокальциноз, а впоследствии почечная недостаточность. У половины больных с гиперпаратиреозом отмечаются симптомы со стороны пищеварительной системы — потеря аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, нарушения стула, снижение массы тела, у 10% — возникают пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Островково-клеточные новообразования поджелудочной железы, входящие в синдром МЭН 1-го типа, — это чаще всего гастринома и инсулинома (до 60% случаев), реже — глюкагонома, соматостатинома, опухоли из РР-клеток, а также случайно обнаруженные опухоли, не имеющие функциональной активности, и карциномы (медленно растущие гормонально-активные образования). Опухоли в поджелудочной железе при синдроме МЭН 1-го типа диагностируются обычно в возрасте 40 и более лет. Для них характерен мультицентрический (одновременное появление сразу нескольких опухолей) рост. Помимо поджелудочной железы они могут располагаться и в подслизистой оболочке — это множественные мелкие гастриномы двенадцатиперстной кишки [5].

Опухоли аденогипофиза наблюдаются у 60% пациентов. Из гормонально-активных опухолей аденогипофиза наиболее часто обнаруживают пролактиномы. Однако нередки случаи сочетания их с соматотропиномой, кортикотропиномой, тиреотропиномой. В детском возрасте чаще выявляются гормонально-неактивные микроаденомы. В большом обзоре (2230 пациентов с аденомой гипофиза) синдром МЭН 1-го типа диагностирован у 1,4% детей в возрасте до 11 лет, из них лишь у 16% были гормонально-активные опухоли [6].

Карциноидные новообразования (из группы нейроэндокринных опухолей) встречаются преимущественно у мужчин. Это карциноидная опухоль тимуса, рост которой не проявляется никакими клиническими признаками. Для женщин более характерно наличие подобных опухолей в бронхиальном дереве, продуцирующих кортикотропин-релизинг-гормон, адренкортикотропный гормон (АКТГ). При синдроме МЭН 1-го типа также обнаруживаются множественные карциноидные опухоли в желудке и других отделах пищеварительной системы (гастриномы и др.).

Надпочечники при синдроме Вермера поражаются часто. Это обычно гормонально-неактивные опухоли (инциденталомы), которые являются случайной находкой при визуализации компьютерной томографией.

Характерными для синдрома МЭН 1-го типа являются новообразования на коже: липомы, ангиофибромы, коллагеномы (невусы), которые являются своеобразными предвестниками развития синдрома до формирования очевидной клинической картины заболевания.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН 4-го типа)

У 10–30% пациентов с фенотипическим проявлением, характерным для синдрома МЭН 1-го типа, не выявляют мутации в гене МЭН 1-го типа. В менее чем у 3% таких

больных обнаруживаются мутации гена CDK1B, который кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы (p27). Последний регулирует клеточную пролиферацию и дифференциацию. В эксперименте на животных мутация в этом гене вызывает опухолевый рост в эндокринных органах, схожих при МЭН 1-го типа. Такой вариант выделили в МЭН 4-го типа [7].

Диагностика синдрома МЭН 1-го типа складывается из сбора анамнеза, физикального обследования, лабораторных, генетических и инструментальных методов исследования. При наличии отягощенного семейного анамнеза, что подтверждается при проведении генетических исследований, а также при манифестном поражении двух эндокринных желез необходимо исследовать и другие органы, которые подвержены частому поражению, с целью раннего выявления и своевременной терапии.

Лабораторные исследования — один из важных этапов диагностики синдрома МЭН 1-го типа. Диагностическими критериями гиперпаратиреоза являются повышение концентрации ионизированного кальция и снижение уровня фосфора и щелочной фосфатазы в плазме, повышение уровня интактного паратгормона в крови, гиперкальциурия и гиперфосфатурия. Для обнаружения нейроэндокринных опухолей рекомендуется определение уровня гастрина и инсулина в крови натощак, а также оценка содержания хромогранина А. С целью визуализации новообразований, а также размеров и характера опухолевого процесса используют ультразвуковое исследование паращитовидных желез, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, магнитно-резонансную томографию головного мозга.

Показаниями для проведения генетического исследования для выявления мутаций гена МЭН 1-го типа служит обнаружение у пациентов двух и более новообразований, характерных для синдрома МЭН 1-го типа, выявление множественных опухолей паращитовидных желез у пациентов младше 30 лет, рецидивы гиперпаратиреоза после оперативного вмешательства у больных с множественными гастриномами и опухолями поджелудочной железы. Кроме того, генетическое обследование рекомендовано родственникам пациентов с выявленной генетической мутацией.

У детей с обнаруженными мутациями, характерными для МЭН 1-го типа, после 8 лет назначают ежегодные исследования концентрации ионизированного кальция, фосфора, паратгормона, гастрина, пролактина, кортизола, АКТГ, а также глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак.

После 5 лет один раз в 3 года проводят магнитно-резонансную томографию гипоталамо-гипофизарной области, УЗИ паращитовидных, поджелудочной желез, органов брюшной полости [1].

Основной целью лечения больных с МЭН 1-го типа является удаление новообразований и последующая коррекция гормонального дисбаланса.

Учитывая, что наиболее распространенным является поражение паращитовидных желез, хирургическое лечение является методом выбора. Однако оптимальные сроки не определены, и решение об оперативном вмешательстве принимается, основываясь на данных инструментально-лабораторных исследований. Рекомендуется субтотальная паратиреоидэктомия (не менее 3,5 желез) или тотальная паратиреоидэктомия.

Однако результаты лечения опухолей, ассоциированных с МЭН 1-го типа, не всегда успешны в связи с частым обширным местным распространением опухоли, высокой вероятностью рецидивов [5].

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа

Синдром множественной эндокринной неоплазии 2-го типа (МЭН 2-го типа) объединяет группу патологических состояний, для которых характерно наличие новообразования или гиперпластического процесса из клеток нейроэктодермы, поражающего два и более органов эндокринной системы.

В популяции этот синдром встречается с частотой 1:30 000, является аутосомно-доминантным заболеванием с высоким риском развития нейроэндокринных опухолей, сопровождающихся возникновением и накоплением в семьях медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ), феохромоцитомы и гиперплазии паращитовидных желез [8].

Характеризуется высокой пенетрантностью и вариабельностью проявлений. Встречается чаще у молодых людей и в детском возрасте. Несмотря на то, что механизм развития синдрома до конца не изучен, он напрямую связан с развитием дефектов в протоонкогене RET. Ген RET (Rearranged during transfection) локализуется в 10-й хромосоме и состоит из 20 экзонов. Он кодирует клеточно-поверхностный глико-протеин, относящийся к классу рецепторов тирозинкиназы, играющей роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных. Ген функционирует в тканях человека, являющихся производным нервного гребешка (парафолликулярные клетки щитовидной железы, медуллярная часть надпочечников и симпатические ганглии). В фолликулярных клетках щитовидной железы и в корковом слое надпочечников этот ген не передает информацию.

МЭН 2-го типа подразделяют на три подтипа: МЭН 2А (синдром Сиппла), МЭН 2Б (синдром Горлина) и медуллярный рак щитовидной железы. Практически во всех случаях МЭН 2-го типа обнаруживают МРЩЖ.

Мутации внеклеточного домена протоонкогена RET, локализуемые в 10-м и 11-м экзонах, в большинстве случаев выявляются при синдромах МЭН 2А и МРЩЖ. Развитие синдрома МЭН 2Б ассоциировано с мутациями внутриклеточного домена (14–16 экзоны).

В соответствии с последней информацией, представленной ARUP Online Scientific Resource, зарегистрировано 155 герминальных мутаций гена RET. Согласно базе данных этой организации и данным Американской тиреоидологической ассоциации (American Thyroid Association, ATA) пациенты, страдающие только синдромом МРЩЖ, имеют относительно низкий риск развития агрессивных форм опухоли. В этих случаях чаще всего выявляются мутации в 13-м экзоне (кодоны 768, 790), 14-м экзоне (кодон 804) и 15-м экзоне (кодон 891) протоонкогена RET [9].

У пациентов с синдромом МЭН 2А сохраняется промежуточный риск развития прогностически неблагоприятных форм МРЩЖ и мутации чаще локализуются в 10-м экзоне (кодоны 609, 611, 618, 620) и в 630-м кодоне 11-го экзона гена RET. К группе высокого риска относятся пациенты с классическим синдромом МЭН 2А. Мутации в данном случае обнаруживаются в 634-м кодоне 11-го экзона протоонкогена RET.

К самой неблагоприятной группе прогноза с ранним возрастом манифестации МРЩЖ, ранним отдаленным метастазированием и агрессивным характером роста опухоли относятся пациенты с синдромом МЭН 2Б, при котором чаще всего мутации выявляются в 883-м кодоне 15-го экзона (3%) и 918-м кодоне 16-го экзона (95%) протоонкогена RET [9, 10].

Синдром МЭН 2А подтипа составляет 70–80% от всех случаев, который сочетает в себе МРЩЖ, феохромоцитому и поражение паращитовидных желез. МРЩЖ является глав-

ным проявлением заболевания и встречается в 70–90% случаев. Диагностируется обычно в возрасте до 35 лет, при этом у 70% пациентов уже на стадии регионального лимфогенного метастазирования. Второй по частоте опухолью при синдроме Сиппла является феохромоцитома, которая выявляется у 60–75% больных, причем в 50–80% случаев она является двусторонней. Ей сопутствует общая слабость, умеренная транзиторная или постоянная артериальная гипертензия, гипергидроз, гиперсаливация, полиурия. При кризовом течении феохромоцитомы высока вероятность фибрилляции желудочков, острой сердечной недостаточности, отека легких. Гиперплазия паращитовидных желез при МЭН 2А подтипа имеет место в 20% случаев и характеризуется мягким течением [11].

Синдром МЭН 2Б подтипа составляет около 5% от всех случаев синдрома МЭН 2-го типа. В отличие от двух других подтипов синдром Горлина характеризуется наличием специфических фенотипических проявлений, ранней манифестацией и агрессивным течением МРЩЖ [12]. Приблизительно 75% пациентов имеют марфаноподобный фенотип, страдают кифосколиозом или лордозом, у части больных отмечают гипермобильность суставов и снижение подкожно-жировой клетчатки. Уже в раннем детском возрасте обращают на себя внимание выступающие губы, подслизистые узелки на пограничной линии губ. Невриномы век вызывают утолщение и выворачивание наружу края верхнего века [12].

У некоторых пациентов возможно образование невринома на поверхности языка, твердого неба, задней поверхности слизистой глотки. У 40% пациентов с синдромом МЭН 2Б при плановом обследовании диагностируется диффузный ганглионейроматоз желудочно-кишечного тракта, ассоциированный с развитием таких симптомов, как мегаколон и диарея.

В исследовании 19 человек с МЭН 2В у 84% авторами обнаружено поражение желудочно-кишечного тракта уже в раннем детстве [13]. Изменения околощитовидных желез при этом варианте синдрома МЭН 2В не типично.

Наследственный (семейный) МРЩЖ составляет 10–20% всех случаев синдрома МЭН 2-го типа и является, как правило, единственным проявлением заболевания с более поздним возрастом манифестации болезни. При этом подтипе МРЩЖ наследуется во многих поколениях. У членов семьи отсутствуют феохромоцитома и ПГПТ. Поскольку мутация RET встречается при всех клинических подтипах МЭН 2-го типа, МРЩЖ может рассматриваться как МЭН 2А с пониженной специфичностью. В связи с этим молекулярно-генетическое тестирование является практически обязательным и чаще всего используется для выделения спорадических случаев МРЩЖ [14].

Каждый из подтипов МЭН 2-го типа может быть заподозрен на основе клинических признаков. Для МЭН 2А типично появление двух или более специфических эндокринных опухолей (МРЩЖ, феохромоцитомы или паращитовидная аденома/гиперплазия) у одного человека или у близких родственников. МЭН 2В можно предположить при наличии марфаноподобной внешности, поражения слизистых, а также МРЩЖ [10]. В отличие от МЭН 2А при МЭН 2В отсутствует ПГПТ. МРЩЖ следует иметь в виду в семьях при обнаружении этого заболевания в нескольких поколениях при отсутствии феохромоцитомы и аденомы паращитовидной железы.

При подозрении на МРЩЖ обязательно следует проводить определение базального и стимулированного (глюконадом кальция) уровня кальцитонина, который в этих случаях резко повышается. Для подтверждения феохромоцитомы определя-

ют содержание метанефрина и норметанефрина в суточной моче. А увеличение секреции паратгормона подтверждается определением его концентрации, а также содержания ионов кальция и фосфора в сыворотке крови.

Для визуализации новообразований, составляющих основу синдрома множественных эндокринных неоплазий, применяют ультразвуковое исследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию. При нетипичной локализации феохромоцитомы одними из наиболее информативных методов является скintiграфия с метайодбензилгуанидином (МИБГ).

При обнаружении генетической основы синдрома даже при отсутствии клинических признаков ежегодно проводят анализы гормонов — кальцитонина, паратгормона и катехоламинов — с целью раннего распознавания синдрома МЭН 2-го типа. Основной целью лечения при МЭН 2-го типа является избавление от опухолевых очагов и последующая коррекция гормональных нарушений.

Такая тактика лечения и профилактика МРЩЖ предполагает исключительно оперативный путь, который включает радикальную тиреоидэктомию с центральной шейной лимфаденэктомией. Даже при опухолях размером менее 1 мм узловые метастазы описаны в 50% случаев [15].

У детей с мутацией гена RET могут применяться две стратегии лечения. Первая основана на постоянном контроле уровня кальцитонина в сыворотке крови, перед тем как выполнить оперативное лечение и тем самым отдалить срок его проведения. Однако необходим постоянный скрининг, который может учесть отсутствие достоверной корреляции роста лабораторных показателей от распространенности опухолевого процесса. В связи с этим появляется риск образования инвазивных и местно распространяемых форм рака, что в свою очередь будет влиять на объем хирургического вмешательства и ухудшение в дальнейшем прогноза заболевания [16].

Вторая стратегия заключается в проведении профилактических тиреоидэктомий на ранней стадии, основанная только на мутации гена RET. То есть этим детям рекомендуют проводить превентивную тиреоидэктомию в раннем возрасте, когда существует низкая вероятность инвазивного МРЩЖ. Профилактическая тиреоидэктомия при мутации RET-гена является предпочтительнее длительного лабораторного скрининга. Уровень лимфаденэктомии может быть ограничен паратрахеальными и центральной группой лимфоузлов. При наличии верифицированных метастазов других групп лимфоузлов оперативное вмешательство проводится в соответствии с онкологическими стандартами.

Если МРЩЖ сочетается с феохромоцитомой, лечение начинают с удаления опухоли надпочечников, а именно с проведения адреналэктомии при одностороннем поражении и удалении обоих надпочечников при двустороннем поражении. С профилактической целью удаление обоих надпочечников не предусмотрено.

При гиперплазии паращитовидных желез поражение всех четырех желез одновременно наблюдается крайне редко, однако целесообразно проведение их полноценной ревизии. Увеличенные железы удаляют полностью либо частично. Удаление паращитовидных желез при хирургическом вмешательстве на щитовидной железе возможно лишь после подтверждения гиперпаратиреоза на основании биохимических данных. Так как агрессивность гиперпаратиреоза в общем течении синдрома МЭН 2-го типа невысока, удаление паращитовидных желез с профилактической целью не рекомендуется [14].

Медулярный рак щитовидной железы нечувствителен к лучевой терапии и химиотерапии, однако в эпоху таргетной терапии крайне перспективным является изучение влияния препарата вандетаниба.

Вандетаниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы, подавляет активность тирозинкиназы рецептора-2 фактора роста сосудистого эндотелия. Этот препарат уменьшал ангиогенез, индуцированный опухолевыми клетками, проницаемость сосудов опухоли, подавлял рост опухоли и метастазов на моделях гетеротрансплантата рака легкого человека у бестимусных мышей. В ходе клинического исследования с участием 331 пациента с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим МРЩЖ показано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования при приеме вандетаниба по сравнению с плацебо [17].

Имеются данные, что применение данного препарата у детей с синдромом МЭН 2-го типа дает хороший ответ при метастатических формах МРЩЖ, существенно увеличивая продолжительность жизни [17].

Карни-комплекс

Карни-комплекс — редкий преимущественно наследственный аутосомно-доминантный синдром, характеризующийся наличием лентигоноза кожи, миксом сердца, кожи, молочных желез и эндокринными опухолями [18].

У 70% пациентов выявлена гетерозиготная мутация в гене PRKARIA, который располагается на 17-й хромосоме в области 17q22–24.5. Это ген-супрессор опухоли, который кодирует протеинкиназу А (ПКА). Эта мутация может возникнуть *de novo* у 20% пациентов. В ряде случаев обнаружены мутации гена CNC2, в локусе 2p16, отвечающем за поддержание стабильности генома клеток. Изменение этого гена активизирует клеточную пролиферацию и дифференцировку, лежащую в основе канцерогенеза [19].

К классическим проявлениям комплекса Карни можно отнести пятнистую пигментацию (лентиго) на лице, конъюнктивах, груди и плечах, кайме губ, тыльной поверхности кистей и стоп, вульвы, перианальной области и головке полового члена. Пигментация может иметь цвет загара от темно-коричневого до черного. Эти элементы клинически не отличаются от веснушек, но имеют другое гистологическое строение и, как правило, менее 5 мм в размере. Кроме того, на коже при данном синдроме могут выявляться голубые невусы, подкожные нейрофибромы и реже меланотические шванномы.

Лентиго у пациентов с Карни-комплексом похожи на те, которые характерны для синдрома Пейтца—Егерса и синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта—Брайцева, но гены, в которых происходит мутация, разные.

Миксомы сердца обычно возникают преимущественно в возрасте 20–30 лет, у 9–22% пациентов имеют склонность к эмболизации сосудов, приводя к ишемическим инсультам, сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти. Они могут сопровождаться лихорадкой, болью в суставах, одышкой и диастолическим шумом. В литературе описан случай возникновения ишемического инсульта у 6-летней девочки с Карни-комплексом, вследствие эмболизации частицами миксомы левого предсердия [20].

Кожные миксомы чаще всего развиваются на веках, в наружном канале уха, хотя могут поражать любую часть кожи, редко превышают размеры более 1 см. Это, как правило, мелкие темно-розовые опалесцирующие папулы. У 80% пациентов с миксомой сердца сопутствуют аналогичные изменения

на коже. Необычным проявлением Карни-комплекса можно считать множественные двусторонние миксоидные фиброаденомы молочных желез [21].

Среди поражений эндокринной системы Карни-комплекса чаще выявляется АКТГ-независимый синдром Кушинга, обусловленный первичной микроузловой гиперплазией коркового слоя обоих надпочечников. Подтверждает особенность морфологической структуры надпочечников проба с дексаметазоном — уровень кортизола повышается более чем наполовину [21]. Синдром гиперкортицизма может протекать волнообразно с разной степенью выраженности.

Кожные миксомы чаще всего развиваются на веках, в наружном канале уха, хотя могут поражать любую часть кожи, редко превышают размеры более 1 см. Это, как правило, мелкие темно-розовые опалесцирующие папулы. У 80% пациентов с миксомой сердца сопутствуют аналогичные изменения на коже. Реже встречаются у молодых людей крупноклеточные кальцифицированные опухоли клеток Сертоли в тестикулах. Для них в клинике характерна гинекомастия, обусловленная избыточной ароматазной активностью. Описаны единичные случаи овариальных кист у пациенток, а у мужчин лейдигом.

Комплекс Карни также может включать в себя клинические проявления аденомы гипофиза (гиперпролактинемии и соматотропинемии), гиперпаратиреоз, доброкачественные узловые образования щитовидной железы, двустороннюю протоковую аденому молочной железы.

Генетический скрининг рекомендуется делать при наличии отягощенного семейного анамнеза. При подтверждении генетических аномалий проводят лабораторную и инструментальную диагностику, что позволяет диагностировать заболевание на ранней стадии и предотвратить возникновение жизнеугрожающих последствий [22].

Синдром Пейтца–Егерса

Это редкий аутосомно-доминантный наследственный синдром с мутацией в гене серин-треонинкиназы (STK11), который действует как ингибитор опухоли. Его избыточная экспрессия может вызвать нарушение клеточного цикла клетки в фазе G1. Роль гена STK11, расположенного на хромосоме 19p13.3, в жизнедеятельности клетки еще изучается. Синдром Пейтца–Егерса относится к наследственным гамартозным полипозам. Каждый родственник первой линии родства человека с синдромом Пейтца–Егерса имеет 50% вероятность того, что этот синдром проявится на любом возрастном этапе жизни. Но у 45% пациентов с синдромом Пейтца–Егерса не наблюдается отягощенного семейного анамнеза.

Мутация в этом гене вызывает у человека целый спектр фенотипических проявлений.

С этим синдромом ассоциируется повышенная частота опухоли в яичниках и в тестикулах. В последних они представлены доброкачественными опухолями клеток Сертоли с кальцификатами. У юношей развивается препубертатная гинекомастия. Это объясняется потерей гетерозиготности в локусе STK11 в клетках Сертоли и клетках молочной железы, что приводит к увеличению экспрессии ароматазы. У некоторых больных выявляют опухоли молочных желез и щитовидной железы [23].

Меланиновая пигментация кожи и слизистых оболочек является типичным симптомом заболевания. Она характеризуется меланиновыми пятнами (лентиго), круглой или овальной формы, диаметром от 1 до 5 мм, вокруг рта и глаз, на носу, реже на конечностях, на слизистой оболочке полости рта, прямой кишке и гениталий. Пятна на красной кайме губ отли-

чаются большей плотностью, чем на коже. Они не вызывают болезненных ощущений, имеют небольшой размер, овальную форму, коричневый цвет, не темнеют при длительном пребывании на солнце, не малигнизируются. Пятна появляются в раннем возрасте, иногда у грудных детей. Наличие подобных элементов может указывать на повышенный риск развития рака органов пищеварительной и репродуктивной системы.

Синдрому сопутствует гамартозный полипоз. Крупные полипы кишечника обычно располагаются в тощей кишке (93%) от 5 см и больше в размере, на ножке или широком основании, а мелкие чаще встречаются в желудке и толстой кишке. Полипы преимущественно доброкачественные аденоматозного типа. При гистологическом исследовании определяются гиперхромные ядра, в перестроенных железах мышечные волокна прорастают в мышечную пластину слизистой оболочки, что позволяет считать их предраковыми клетками. Множественный полипоз желудочно-кишечного тракта долгое время ничем себя не проявляет и манифестирует в зрелом возрасте. У детей пигментация на слизистых и семейный анамнез требуют проведения генетических исследований [24].

Нейрофиброматоз 1-го типа

Нейрофиброматоз представляет собой гетерогенную группу наследственных синдромов, приводящих к развитию опухолей центральной и периферической нервной системы. На сегодняшний день наиболее распространенной формой является нейрофиброматоз типа 1 (НФ1), известный как болезнь фон Реклингхаузена или периферический нейрофиброматоз. Это аутосомно-доминантное заболевание, причиной которого является мутация супрессорного гена НФ1 с образованием нейрофибром периферических нервов.

В гене НФ1 содержится информация, ответственная за синтез белка нейрофибромина. Из-за повреждения гена в одной из пар 17 хромосом половина синтезируемого нейрофибромина становится дефектной, что ведет к усиленной пролиферации клетки [25].

Частота встречаемости НФ1 приблизительно 1:2500 до 3000. Если аллельный ген в парной хромосоме не подвергается мутации и синтез белка не прекращается, то усиливается рост доброкачественных образований. Если повреждается и аллельный ген нейрофибромина, развивается злокачественная опухоль. Примерно 50% мутаций появляются *de novo* у пациентов, не имеющих семейного анамнеза НФ1 [26].

Клиническая картина нейрофиброматоза Реклингхаузена отличается значительным многообразием симптомов. Самым ранним признаком, позволяющим заподозрить заболевание, является наличие у новорожденного или ребенка более 5 молочно-кофейных пигментных пятен диаметром от 0,5 до 15 мм и больше. Обычно они расположены на туловище и шее, но могут быть на лице и конечностях. Хотя кофейные пятна являются специфической находкой при нейрофиброматозе, они могут встречаться у 10% здорового населения, а также при синдромах Рассела–Сильвера, МЭН 2В, Легиуса, Мак–Кьюна–Олбрайта–Брайцева.

Нейрофибромы диагностируются примерно у 60% пациентов. Они могут появляться как на коже, так и во внутренних органах. Кожные формы могут быть на ножке, в форме узелков или бляшек, чаще развиваются в позднем детстве, и частота их нарастает в зрелом возрасте. Внутриорганные нейрофибромы могут возникать по всему телу, в том числе периорбитально, в забрюшинном пространстве, на протяжении желудочно-кишечного тракта, в средостении [27].

Патогномоничным для внутренних нейрофибром при НФ1 является плексиформный (гроздевидный) рост нейрофибром. Переплетенные нейрофибром часто развиваются в детстве и быстро растут, оказывая интенсивное давление на прилегающие ткани. В отличие от кожной формы, плексиформная нейрофиброма имеет повышенный риск трансформации в злокачественную опухоль оболочки периферического нерва [27].

Пациенты с НФ1 также имеют значительную предрасположенность к злокачественным опухолям вне нервной системы. Дети имеют высокий риск, в 7 раз большую вероятность появления системного онкологического злокачественного новообразования кроветворения, особенно миелоидного лейкоза, по сравнению с детьми их возрастной группы. У пациентов с НФ1 высокий риск развития рака молочной железы, особенно у женщин в возрасте 50 лет.

Наконец, хотя это и редкое явление, возможно появление феохромоцитомы надпочечников у пациентов с НФ1 до 5%, у населения в целом — менее 1%. Кроме того, многие пациенты с НФ1 маленького роста, хотя их пропорции тела остаются нормальными. Механизм возникновения скелетных деформаций еще неизвестен, однако у таких пациентов отмечается низкая костная минеральная плотность и низкая концентрация витамина D и, как следствие, высокая статистика повторных переломов у детей [28].

Болезнь фон Гиппеля–Линдау

Болезнь Гиппеля–Линдау (БГЛ) является наследственным заболеванием с доминантным типом наследования. Причина этого фанкоматоза — мутация гена-супрессора опухолевого роста VHL, локализуемого на коротком плече 3-й хромосомы 3p25.3. В 20% случаев мутации возникают *de novo*. При болезни происходит аномальное производство белка «фон Гиппеля–Линдау» или полное отсутствие его, тем самым нарушается регуляция деления клеток и процесса их регенерации. Этот протеин имеет несколько функций, основная из них — контроль ангиогенеза путем регулирования деградации гипоксии-регулирующих транскрипционных факторов. Частота встречаемости в популяции 1:36 000. Средний возраст заболеваемости 26 лет, а самому молодому известному пациенту было 5 лет [29].

Заболевание характеризуется развитием множественных новообразований и кист в различных органах и системах: гемангиобластома в сетчатке и центральной нервной системе, феохромоцитома, почечно-клеточная карцинома, кисты поджелудочной железы, яичек и почек, панкреатические нейроэндокринные опухоли, цистоаденомы мочеполовой системы, опухоли эндолимфатического мешка и параганглиомы.

Наиболее распространенным признаком является ретиальный ангиоматоз, который сопровождает до 75% случаев заболевания. Зачастую он выступает диагностическим маркером данной патологии.

В детском возрасте болезнь фон Гиппеля–Линдау отличается появлением неврологической симптоматики на фоне уже существующих зрительных расстройств. В ряде случаев заболевание у детей манифестирует субарахноидальным кровоизлиянием [30].

Феохромоцитомы встречаются у 10–20% больных. Поражение надпочечников чаще двустороннее. Изменения в поджелудочной железе носят доброкачественный характер в виде мелкокистозного перерождения. У некоторых больных выявляется нарушение толерантности к глюкозе. Поражение почек представлено кистами, во взрослом возрасте может

развиться ренальноклеточная карцинома. В детском возрасте при семейном типе заболевания поликистоз почек зачастую является его единственным проявлением.

Большинство периферических опухолей сетчатки можно лечить лазерной фотокоагуляцией (небольшие периферические опухоли) или криотерапией (большие опухоли), но эти современные методы лечения не могут быть использованы при опухолях вблизи зрительного нерва. Недавно были опубликованы данные о положительных результатах использования пропранолола (синтетического блокатора β -адренорецепторов) у больных с пролиферативными сосудистыми опухолями. Этот препарат уменьшал рост этих гемангиобластом сетчатки. Пропранолол вызывал остановку деления опухолевых клеток и запуск апоптоза через активацию каскада каспаз, индуцирование антиангиогенеза и повышение вазоконстрикции [31].

Итак, клинические критерии для диагностики болезни Гиппеля–Линдау основаны на отягощенном семейном анамнезе и/или возникновении регионарной/центральной гемангиобластомы, феохромоцитомы, карциномы, кист почечной и поджелудочной паренхимы. Предполагать и исключать болезнь фон Гиппеля–Линдау следует в каждом случае выявления ангиоматоза сетчатки в ходе офтальмоскопии, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза.

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева

Это редкое врожденное заболевание, характеризующееся полиоссальной фиброзной дисплазией костей, кофейной пигментацией кожи и преждевременным половым развитием (ППР) и другими эндокринопатиями. Генетический дефект обусловлен мутацией в гене GNAS1, который кодирует α -субъединицу G-белка, являющегося мессенджером в превращении цАМФ, регулирующего всю гормональную систему. GNAS1 находится на длинном плече 20-й хромосомы (область 20q13.2). Молекулярные изменения в белке приводят к пролиферации эндокринных клеток и повышенной их функции. Предполагают, что данная клеточная мутация происходит на ранних стадиях эмбриогенеза. В результате образуются клоны клеток, несущих мутантные белки [32].

Фиброзная дисплазия, приводящая к переломам, деформациям, системным болям в костях, является наиболее тяжелым проявлением этой болезни. Процесс захватывает многие кости, начиная с тазовых и бедренных. В костной ткани мутантный G-белок нарушает дифференцировку остеобластов. В очагах поражения измененные остеобласты вызывают истончение костной ткани, а костные трабекулы рассасываются. Фиброзная дисплазия, как правило, не проявляется с самого рождения, а становится клинически явной в течение первых нескольких лет жизни.

Укороченный скелет, переломы, чаще проксимального отдела бедренной кости, ее форма в виде «пастушьего посоха» и сколиоз приводят к изменению походки по типу «утиной», дыхательной недостаточности. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена является причиной гипофосфатемии, витамин D резистентного рахита, остеомалиции у пациентов с уже выраженными изменениями костной системы.

Из эндокринной патологии для этого синдрома типично ППР преимущественно у девочек (80%), чаще после первого года жизни. Как правило, первым проявлением оказываются маточные кровотечения. Они обнаруживаются задолго до наступления телархе и адренархе. Кровотечения вызваны автономным функционированием фолликулярных кист яичников, приводящих эпизодически к избыточным выбросам

эстрогенов. Яичники имеют обычный размер, но в них можно обнаружить крупные персистирующие фолликулярные кисты. Считают, что мутантный белок активирует аденилатциклазу в рецепторах лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона в клетках яичников, тем самым стимулируя секрецию эстрогенов в отсутствие гонадотропных гормонов. Характерным является увеличение молочных желез и ускорение роста в длину. У некоторых больных повышены уровни гонадотропных гормонов. В таких случаях можно говорить об истинном ППП [33].

Из других эндокринных нарушений встречаются аномалии щитовидной железы, половина из которых протекает с гипертиреозом, реже с гипотиреозом. Избыток гормона роста встречается реже, поражая лишь 15–20% пациентов. У некоторых пациентов соматотропинома сочеталась с гиперсекрецией пролактина. Гиперадренокортицизм, являющийся редкой патологией, встречается в неонатальный период вследствие первичной пигментной мелкоузловой дисплазии или аденомы надпочечников плода [34].

Мутация GNAS была выявлена у больных с внутрипротоковым папиллярным муцинозным новообразованием (IPMNs) поджелудочной железы. Редкие случаи рака поджелудочной железы были выявлены у пациентов с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева [32].

Этиотропного лечения пока нет, но широко используются ингибиторы ароматазы (тамоксифен), кетоназол, бисфосфонаты в качестве комплексной коррекции клинических проявлений.

Итак, диагностика синдрома МЭН представляет значительные трудности для диагностики, что, прежде всего, связано с многоорганным поражением, а вовлечение эндокринной ткани приводит к разнообразным метаболическим нарушениям. Первые признаки синдрома МЭН часто возникают в детском возрасте, поэтому важно, чтобы педиатры были знакомы с основными симптомами этих синдромов.

Пациентов с синдромом МЭН необходимо наблюдать в специализированной клинике, имеющей опыт работы с этой патологией, для определения тактики ведения и лечения. ■

Литература

- Дедов И. И., Петеркова В. А., Ширяева Т. Ю. и др. Справочник педиатра-эндокринолога. М.: Литтерра, 2014. 528 с.
- White M. L., Doherty G. M. Multiple endocrine neoplasia // *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2008; 17: 439–459.
- Skarulis M. C. Clinical expression of MEN1 at NIH // *Ann Intern Med*. 1998; 129: 484–494.
- Gibril F., Schumann M., Pace A., Jensen R. T. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature // *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83 (1): 43–83.
- Brandi M. L., Gagel R. F., Angeli A., Bilezikian J. P., Beck-Peccoz P., Bordini C., Conte-Devolx, Falchetti B. A., Gheri R. G., Libroia A., Lips C. J., Lombardi G., Mannelli M., Pacini F., Ponder B. A., Raue F., Skogseid B., Tamburrano G., Thakker R. V., Thompson N. W., Tomassetti P., Tonelli F., Wells S. A. Jr., Marx S. J. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2 // *J Clin. Endocrinol Metab*. 2001; 86: 5658–5671.
- Mindermann T., Wilson C. B. 1995 Pediatric pituitary adenomas // *Neurosurgery*. 36: 259–269.
- Эндокринология: Национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1112 с.
- Allgayer H., Render H., Fulda S. Hereditary Tumors: From genes to clinical consequences. Wiley-VCH, 2009. 530 p.
- ARUP Online Scientific Resource. www.arup.utah.edu.
- Moline J., Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview // *Genet Med*. 2011, Sep; 13 (9): 755–764.
- Cohen M. S., Moley J. F. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma // *J Intern Med*. 2003, Jun; 253 (6): 616–626.
- Skinner M. A., DeBenedetti M. K., Moley J. F. et al. Medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia types 2 A and 2 B // *J Pediatr Surg*. 1996, Jan; 31 (1): 177–81; discussion 181–182.
- Wray C. J., Rich T. A., Waguespack S. G., Lee J. E., Perrier N. D., Evans D. B. Failure to recognize multiple endocrine neoplasia 2B: more common than we think? // *Ann Surg Oncol*. 2008; 15: 293–301.
- Kloos R. T., Eng C., Evans D. B. et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association // *Thyroid*. 2009; 19: 565–612.
- Melvin K. E. W., Miller H. H., Tashjian A. M. Early diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay // *N Engl J Med*. 1971; 285: 115–120.
- Telander R. L., Zimmerman D., van Heerden J. A., Sizemore G. W. Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2 // *J Pediatr Surg*. 1986; 12: 1190–1194.
- Fox E., Widemann B. C., Chuk M. K. et al. Vandetanib in Children and Adolescents with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 B Associated Medullary Thyroid Carcinoma // *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 4239–4248.
- Casey M., Vaughan C. J., He J., Hatcher C. J., Winter J. M., Weremowicz S. et al. Mutations in the protein kinase A R1 alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex // *J Clin Invest*. 2000, Sep; 106 (5): R31–38.
- Briassoulis G., Kuburovic V., Xekouki P., Patronas N., Keil M. F., Lyssikatos C. et al. Recurrent left atrial myxomas in Carney complex: a genetic cause of multiple strokes that can be prevented // *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2012, Nov; 21 (8): 914. e1–8.
- Turhan S., Tulunay C., Altin T., Dincer I. Second recurrence of familial cardiac myxomas in atypical locations // *Can. J. Cardiol*. 2008; 24: 715–716.
- Орлова Е. М., Карева М. А. Карни-комплекс — синдром множественных эндокринных неоплазий // *Проблемы эндокринологии*. 2012, т. 58, № 3, с. 22–30.
- Bertherat J. Carney complex (CNC) // *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 1: 21.
- Wang Z. J., Churchman M., Avizienyte E. et al. Germline mutations of the LKB1 (STK11) gene in Peutz-Jeghers patients // *J Med Genet*. 1999; 36: 365–368.
- Giardiello F. M., Brensinger J. D., Tersmette A. C. et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome // *Gastroenterology*. 2000; 119: 1447–1453.
- Weiss S. et al. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2014.
- Boyd K. P., Korf B. R., Theos A. Neurofibromatosis type 1 // *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61 (1): 1–14, quiz 15–16.
- Rosai J. et al. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011.
- Hirbe A. C., Gutmann D. H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care // *Lancet Neurol*. 2014; 13 (8): 834–843.
- Huynh T. T., Pacak K., Brouwers F. M., Abu-Asab M. S., Worrell R. A., Walther M. M. et al. Different expression of catecholamine transporters in pheochromocytomas from patients with von Hippel-Lindau syndrome and multiple endocrine neoplasia type 2 // *Eur J Endocrinol*. 2005; 153: 551–563.
- Chung S. Y., Jeun S. S., Park J. H. Disseminated Hemangioblastoma of the Central Nervous System without Von Hippel-Lindau Disease // *Brain tumor research and treatment*. 2014, Vol. 2, p. 96–101.
- Von Hippel E. Vorstellung einer Patienten mit einer sehr ungewöhnlichen Netzhaut // *Ber Ophthalmol Ges*. 1985, Vol. 24, p. 269.
- Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism // *Clin Genet*. 1986; 29 (4): 321–324.
- Parvanescu A. et al. Lessons from McCune-Albright syndrome-associated intraductal papillary mucinous neoplasms: GNAS activating mutations in pancreatic carcinogenesis // *JAMA Surg*. 2014; 149 (8): 858–862.
- Brown R. J., Kelly M. H., Collins M. T. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (4): 1508–1515.

Таблица

Интегральная оценка факторов риска метаболического синдрома у детей*

Фактор риска	RR (относительный риск)	EF, % (этиологическая доля)	Ранговое место
Абдоминальное ожирение	4,77	79,0	1
Инсулинорезистентность	4,04	75,2	2
Ожирение у обоих родителей	3,20	68,8	3
Гипергликемия	3,18	68,6	4
Ожирение у матери	3,10	67,7	5
ИМТ более 30 кг/м ²	2,70	63,0	6
Повышение ТГ	2,60	61,5	7
НАЖБП	2,60	61,5	7
Снижение ХС ЛПВП	2,40	60,0	8
Повышение АЛТ	2,10	52,4	9
Сахарный диабет 2 типа у матери	1,90	47,4	10
Вес при рождении < 2500 г	1,90	47,4	10
Повышение МК	1,85	45,9	11
Увеличение щитовидной железы	1,75	42,9	12
Желчнокаменная болезнь	1,75	42,9	12
Длительность ожирения > 5 лет	1,74	42,5	13
Сахарный диабет 2 типа у бабушки по материнской линии	1,71	41,5	14
Холестероз желчного пузыря	1,67	40,1	15
Гипертоническая болезнь у матери	1,52	34,2	16
Синдром ночной еды	1,52	34,2	16
Подростковый возраст 12–16 лет	1,50	33,3	17

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ТГ — триглицериды; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; АЛТ — аланинаминотрансфераза; МК — мочевая кислота.

* А. С. Кошурникова, Е. В. Лукина. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения // *Лечащий Врач*. 2017. № 10.

Таблица

Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013)*

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак**	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после ПГТТ**	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение***	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа после ПГТТ	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8
Норма у беременных		
Натощак		< 5,1
Через 1 час после ПГТТ		< 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		< 8,5
Гестационный сахарный диабет		
Натощак		≥ 5,1 и < 7,0
Через 1 час после ПГТТ		≥ 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		≥ 8,5 и < 11,1

Примечание. * Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы;

** диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами, диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии;

*** при наличии классических симптомов гипергликемии.

Натощак — означает уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.

Случайное — означает уровень глюкозы крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест. Проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.

Цитируется по [5].

* О. В. Колоколов. Поражение нервной системы при сахарном диабете: точка зрения неврологов // Лечащий Врач. 2017. № 7.

Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек

В. Н. Кузьмин, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Рассмотрены этиология и перинатальные и постнатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО), акушерская тактика ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, показания к досрочному прерыванию недоношенной беременности, осложненной ПРПО.

Ключевые слова: беременность, пролонгирование, преждевременный разрыв плодных оболочек.

Abstract. Etiology, and ante-natal and post-natal outcomes in premature breaking of waters (PBW) were considered, as well as obstetrical practice of managing incomplete pregnancy complicated with PBW, and indications for premature abortion of incomplete pregnancy complicated with PBW.

Keywords: pregnancy, prolongation, premature breaking of waters.

Преждевременным называется разрыв околоплодных оболочек до начала родовой деятельности независимо от срока беременности, клинически проявляющийся излитием околоплодных вод. Популяционная частота преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) составляет около 12% [1, 6], однако в структуре причин преждевременных родов эта патология достигает 35–60% [2].

Этиология

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о многообразии этиологических факторов ПРПО. Выявлена взаимосвязь ПРПО с высоким паритетом, а также преждевременными родами, привычным невынашиванием и ПРПО в анамнезе [5]. Причиной разрыва оболочек могут быть приобретенные или врожденные формы дефицита коллагена (синдром Элерса–Данлоса), дисбаланс микроэлементов, в том числе дефицит меди, являющейся кофактором матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов, влияющих на свойства

компонентов соединительнотканного матрикса плодных оболочек. Одним из факторов, способствующих повреждению плодных оболочек, является оксидантный стресс, связанный с продукцией реактивных кислородных радикалов нейтрофилами и макрофагами при их вовлечении в процесс микробной элиминации, которые вызывают локальную дегенерацию коллагена, истончение и разрыв оболочек путем активизации ММП, а хлорноватистая кислота непосредственно разрушает коллаген I типа, являющийся структурной основой плодных оболочек [11, 19].

Подтверждена роль отслойки плаценты как в индукции преждевременных родов, так и ПРПО, связанная с выбросом большого количества простагландинов, высокой утеротонической активностью тромбина [27] и наличием питательной среды для роста бактериальной микрофлоры.

На протяжении последних лет утвердилось обоснованное мнение о том, что ведущей причиной ПРПО является восходящее инфицирование околоплодных оболочек и микробная инвазия амниотической полости, частота которой в течение первых суток после ПРПО составляет от 37,9% до 58,5% [12]. Подтверждают восходя-

щий путь передачи инфекции многочисленные исследования, указывающие на идентичность штаммов микроорганизмов, выделенных у плодов и в мочеполовых путях беременных [7, 12, 21]. Среди инфекционных агентов, которые служат непосредственной причиной восходящего воспалительного процесса, преобладают *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus* группы В, *Bacteroides fragilis*, *Corinobacter*, *Campylobacter*, *Clebsiella pneumoniae* [7]. Ряд авторов подчеркивают роль анаэробных бактерий в этиологии восходящего инфицирования, в частности *Fusobacterium* [22]. К часто встречающимся представителям микробных ассоциаций относятся *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis* и *Gardnerella vaginalis*. Однако широкое распространение урогенитальных микоплазм, стертая клиническая картина и трудности диагностики затрудняют определение роли этих микроорганизмов в этиологии и патогенезе преждевременных родов и ПРПО [3]. Риск ПРПО значительно возрастает при наличии истмико-цервикальной недостаточности и пролапса плодного пузыря в связи с нарушением барьерной функции цервикального канала, а также укорочении шейки матки менее 2,5 см [14].

Степень повреждения околоплодных оболочек связана с видом патогена и его способностью активизировать ММП. Тесная взаимосвязь увеличения концентрации большинства ММП (ММП-1, 7, 8 и 9) и снижения тканевого специфического ингибитора металлопротеиназ (ТИММП-1) в околоплодных водах с внутриамниальной бактериальной инвазией и отслойкой плаценты не подвергается сомнению [11, 19]. Механизм бактериального действия на плодные оболочки опосредован, с одной стороны, стимулирующим влиянием микробных протеиназ и эндотоксинов на экспрессию ММП и выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, фактора некроза опухоли) с последующей локальной деградацией коллагена оболочек, а с другой стороны, повышением бактериальными фосфолипазами синтеза простагландинов с развитием гипертонуса миометрия и увеличения внутриматочного давления [19].

Таким образом, ведущую роль в этиологии и патогенезе ПРПО при недоношенной беременности играют факторы, стимулирующие апоптоз, разрушение фосфолипидов и деградацию коллагена соединительнотканного матрикса околоплодных оболочек, преимущественно связанные с действием инфекции.

Перинатальные и постнатальные исходы

Более 30% перинатальной заболеваемости и смертности при преждевременных родах связаны с беременностью, осложненной ПРПО [1, 3]. В структуре заболеваемости и смертности основное место занимают синдром дыхательных расстройств (СДР) (до 54%), внутриутробная инфекция и гипоксическое поражение головного мозга, в виде перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) головного мозга (до 30,2%) и внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) [1, 3, 31].

Синдром дыхательных расстройств

СДР новорожденных представляет совокупность патологических процессов, формирующихся в пренатальном и раннем неонатальном периодах и проявляющихся нарастанием симптомов дыхательной недостаточности на фоне угнетения жизненно важных функций организма. Основной причиной развития СДР является дефи-

цит сурфактанта или его инактивация. К предрасполагающим факторам следует отнести внутриутробные инфекции (ВУИ) и перинатальную гипоксию. Степень тяжести и частота реализации СДР прогрессивно снижается с увеличением срока беременности и степени зрелости плода и составляет около 65% до 30 недель беременности, 35% — в 31–32 недели, 20% в 33–34 недели, 5% в 35–36 недель и менее 1% — в 37 недель и более [1, 15, 31].

Существует мнение, что интраамниальная инфекция, связанная с длительным безводным промежутком, способствует созреванию легких плода и снижает частоту респираторных нарушений [28]. В эксперименте на овцах показано, что интраамниальное введение эндотоксина *E. coli* достоверно в большей степени повышает концентрацию липидов и протеинов сурфактанта, при применении бета-метазона, и в 2–3 раза увеличивает воздушный объем легких [15]. Однако клинические исследования не подтвердили предположение о стимулирующем влиянии ПРПО на зрелость легочной ткани, и оно требует дальнейшего изучения [31].

Врожденная инфекция плода

Наиболее значимым фактором риска неблагоприятного перинатального исхода, усугубляющим течение пневмопатий и патологии центральной нервной системы, является ВУИ. Это понятие объединяет инфекционные процессы (пневмония, сепсис и др.), которые вызывают различные возбудители, проникшие к плоду от инфицированной матери. Для недоношенных детей, находящихся на длительном стационарном лечении, большую опасность представляют и нозокомиальные инфекции. Мертворождаемость и ранняя неонатальная смертность при ВУИ связана со степенью тяжести воспалительного процесса, зависящего от гестационного возраста плода, типа и вирулентности возбудителя, защитных факторов околоплодных вод и неспецифического иммунитета, и составляет по данным литературы 14,9–16,8% и 5,3–27,4% соответственно [2, 33].

Преобладающей клинической формой неонатальной инфекции при ПРПО, составляющей от 42% до 80%, является пневмония, как правило, связанная с аспирацией инфицированными водами, часто сочетающаяся с признаками язвенно-некротического

энтероколита. Прогрессирование очагов первичного воспаления в легких или кишечнике плода обуславливает возможность развития метастатического гнойного менингита, перитонита, а также внутриутробного сепсиса, частота которого при ПРПО до 32 недель колеблется от 3% до 28%. Основными факторами риска неонатального сепсиса являются гестационный срок и развитие хориоамнионита (ХА) [29, 33].

Влияние ВУИ на отдаленный исход не однозначно. Есть данные, указывающие на риск развития детского церебрального паралича, связанного с интраамниальной инфекцией и гестационным возрастом плода [10, 26]. В то же время ряд исследований не подтвердили достоверной связи между ВУИ и нарушением умственного и психомоторного развития детей [17, 22].

Постгипоксические поражения головного мозга

Основные гипоксические повреждения головного мозга недоношенных детей включают ПВЛ и ВЖК.

ПВЛ представляет собой коагуляционный некроз белого вещества, с последующей дегенерацией астроцитов с пролиферацией микроглии, вследствие гипоксемии и ишемии головного мозга. При экстремально низкой и очень низкой массе тела при рождении патологоанатомическая частота ПВЛ варьирует от 25% до 75%, а *in vivo* — от 5% до 15%. Осложнения ПВЛ в виде деструкции афферентных волокон таламокортикальных и кортикокортикальных путей отрицательно влияют на формирование межнейрональных ассоциативных связей, процессы миелинизации белого вещества и могут стать причиной развития когнитивных нарушений [2, 26]. Прогностическим критерием развития ПВЛ и отдаленных неврологических нарушений является значительное повышение концентрации в околоплодных водах и пуповинной крови новорожденных провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6, что подтверждает гипотезу о цитокин-опосредованном повреждении мозга и косвенно свидетельствует о роли ВУИ в развитии ПВЛ [13, 26].

ВЖК составляют в структуре перинатальной смертности недоношенных новорожденных от 8,5% до 25% [2, 13]. К основным факторам риска их развития относят острую гипоксию плода

и ХА [26]. Частота тяжелых степеней ВЖК снижается с увеличением гестационного возраста и при родоразрешении путем операции кесарева сечения. Некоторые исследования подтверждают роль глюкокортикоидной терапии в уменьшении риска развития ВЖК и ПВЛ [17, 20]. В то же время разработка достоверно эффективных методов профилактики ВЖК до настоящего времени остается в поле внимания научных исследований.

Инфекционные осложнения беременных, рожениц и родильниц при недоношенной беременности, осложненной ПРПО

Пролонгирование недоношенной беременности при ПРПО представляет значительный риск для матери, в первую очередь в связи с присоединением инфекционного процесса и развитием гнойно-септических осложнений (ГСО), в большинстве случаев ХА, послеродового эндометрита и, реже, — сепсиса. К факторам риска реализации ГСО следует отнести хирургические внутриматочные вмешательства, хроническую урогенитальную инфекцию, разрыв плодных оболочек на фоне пролабирования плодного пузыря, а также антенатальной гибели плода [1, 5].

Риск гнойно-септических инфекций (ГСИ) матери имеет достоверную связь с длительностью безводного промежутка и сроком гестации. Общая частота реализованного ХА при недоношенной беременности, осложненной ПРПО, составляет 13–74%, а при разрыве оболочек до 28 недель 28,8–33% [4, 7, 13]. Однако, по нашим данным, основанным на анализе течения 912 беременностей, осложненных ПРПО в сроке 22–34 недели, частота ХА до 31 недели беременности и продолжительности латентного периода более 2 суток — времени, необходимого для эффективной экспозиции глюкокортикоидов с целью профилактики СДР, — достоверно не меняется. В то же время при пролонгировании беременности после 31-й недели риск реализации ХА увеличивается. Таким образом, на наш взгляд, оптимальным подходом при ведении беременности, осложненной ПРПО, следует считать максимальное пролонгирование беременности до 31-й недели беременности, а при разрыве оболочек в более поздние сроки — только на период проведения глюкокортикоидной профилактики СДР.

В то же время необходимо помнить, что вопрос о возможности длительно пролонгирования беременности при ПРПО должен решаться индивидуально с учетом возможностей акушерской и, в большей степени, неонатальной служб, а также факторов риска ГСИ у беременной.

К прогностическим критериям инфекционных осложнений и ХА относят маловодие и косвенные признаки воспаления плаценты [23]. По нашим данным, при нормальном объеме околоплодных вод с индексом амниотической жидкости более 8 см частота реализации ХА составляет 4,9%. В то же время при снижении индекса амниотической жидкости менее 5 см риск развития ХА возрастает в 2 раза.

Послеродовая заболеваемость родильниц проявляется эндометритом в 3,5–11,1% случаях [4]. Частота развития сепсиса по данным разных авторов достигает 1,7%, а материнская летальность, связанная с ведением недоношенной беременности, осложненной ПРПО, — 0,85% [4, 23].

Клинико-лабораторная диагностика и прогностические критерии хориоамнионита и системной воспалительной реакции

Раннее выявление признаков ХА представляет определенные трудности в связи с изменением реактивности организма во время беременности и склонности к формированию латентных форм воспалительных заболеваний. Типичными симптомами ХА являются лихорадка, тахикардия матери и плода, специфический запах околоплодных вод или патологические выделения из влагалища. К сожалению, гипертермия до 38 °С и выше часто является единственным индикатором развития ХА, а значения традиционных маркеров воспалительного процесса — количества лейкоцитов и сегментоядерных нейтрофилов — при беременности имеют широкую варибельность, зависимость от медикаментов, в том числе стероидов и антибиотиков и, по данным некоторых исследований, имеют невысокое диагностическое значение [4, 30]. Из рутинных клинико-лабораторных критериев ХА высокую диагностическую ценность имеют гипертермия более 37,5 °С, лейкоцитоз более $17 \times 10^9/\text{л}$ и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы до 10% и более. Развитие указанных симптомов необходимо использовать в каче-

стве показаний для родоразрешения со стороны матери при пролонгировании недоношенной беременности, осложненной ПРПО [2, 4, 6].

Наибольшие трудности представляет ранняя диагностика септических состояний. За последние годы достигнут большой прогресс в изучении и использовании белков плазмы крови, принимающих участие в так называемом острофазном ответе — совокупности системных и местных реакций организма на тканевое повреждение, вызванное различными причинами (травма, инфекция, воспаление, злокачественное новообразование и пр.). В качестве прогностического критерия инфекции при ПРПО широко используется определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), повышение которого в сыворотке крови более 800 нг/мл является индикатором интраамниальной инфекции и тесно коррелирует с фуниситом, гистологически и клинически выраженным ХА с чувствительностью 92% и специфичностью 96% [9]. Кроме того, концентрация СРБ в околоплодных водах может косвенно отражать состояние плода, так как он продуцируется гепатоцитами и не проникает через плаценту. В то же время ряд авторов считают СРБ малоспецифичным, а повышение его концентрации возможным при физиологическом течении беременности [30].

Среди биомаркеров сепсиса наиболее высокой диагностической точностью обладает прокальцитонин (ПКТ) — предшественник гормона кальцитонина, вырабатываемый несколькими типами клеток различных органов под влиянием бактериальных эндотоксинов и провоспалительных цитокинов. При системном инфекционном поражении его уровень возрастает в течение 6–12 часов и может служить ранним диагностическим критерием сепсиса и системной воспалительной реакции. Вирусные инфекции, местные инфекции, аллергические состояния, аутоиммунные заболевания и реакции отторжения трансплантата обычно не приводят к повышению концентрации ПКТ, а его высокие уровни свидетельствуют о бактериальной инфекции с системной воспалительной реакцией [4, 25]. По нашим данным, средние уровни ПКТ при нормальном течении беременности и реализованном ХА составляют 0,29 и 0,72 нг/мл ($p < 0,05$) соответственно. При септическом шоке концентрация ПКТ достигает 4,7–11,32 нг/мл.

Течение беременности на фоне длительного безводного периода не ограничивается только ГСО. Доказано, что беременность на фоне интраамниальной инфекции увеличивает частоту возникновения отслойки плаценты до 4,0–6,3%, что превышает общепопуляционный риск в 3–4 раза [33]. Вероятность отслойки при маловодии увеличивается в 7 раз, при реализации ХА — в 9 раз, а при родовозбуждении окситоцином на фоне инфекционного процесса ее частота возрастает до 58,3% [8, 27, 28].

Акушерская тактика ведения недоношенной беременности, осложненной ПРПО

Из факторов, влияющих на исход беременности, важное значение имеет метод родоразрешения, выбор которого является сложным в связи с глубокой недоношенностью плодов и в ряде случаев сомнительной жизнеспособностью. Наиболее сложным вопросом остается соотношение риска инфекции в случае пролонгирования беременности, с риском недоношенности вследствие активного ведения родов.

Независимыми прогностическими факторами, определяющими длительность латентного периода, являются срок гестации на момент излития вод, интраамниальная инфекция и выраженность воспалительной реакции, объем околоплодных вод и клинико-гистологический вариант разрыва околоплодных оболочек. Однако минимальный гестационный возраст плода, при котором целесообразно пролонгирование беременности, и оптимальная продолжительность латентного периода в зависимости от срока беременности при ПРПО до настоящего времени не определены. Так, при ПРПО до 22 недель рекомендуют прерывание беременности ввиду нежизнеспособности плода и крайне высокого риска внутриматочной инфекции. Излитие вод в 22–25 недель также связано с неблагоприятным прогнозом для плода и высокой частотой ГСО матери, что предполагает выжидательную тактику ведения с бактериологическим мониторингом инфекции и динамическим контролем объема околоплодных вод без проведения токолитической терапии [10]. При ПРПО после 25 недель, по мнению большинства клиницистов, тактика должна быть направлена на пролонгирование беременности с проведением профилакти-

ки СДР глюкокортикоидами и антибактериальной терапии [6, 13]. Ряд авторов пришли к заключению, что пролонгирование беременности целесообразно до 28 недель беременности, так как родоразрешение в более поздние сроки не улучшает перинатальный исход и увеличивает количество инфекционных осложнений, в том числе ХА, до 77% [4, 10]. Подтверждают это предположение данные об отсутствии достоверного снижения частоты СДР, ВЖК, некротических колитов у новорожденных и неонатальной смертности при пролонгировании беременности после 30 недель [24, 28, 29]. По мнению других исследователей, пролонгирование до 34 недель способствует снижению как перинатальной смертности, так и степени тяжести патологии новорожденных. При ПРПО в более поздние сроки выжидательная тактика не снижает неонатальную заболеваемость и смертность, но достоверно увеличивает риск неонатального сепсиса [6, 13, 16].

Показаниями к досрочному прерыванию недоношенной беременности, осложненной ПРПО, вне зависимости от срока гестации является ухудшение функционального состояния жизнеспособного плода, развитие ХА и других осложнений, угрожающих жизни матери [4, 5, 7]. В акушерстве длительное время преобладала тактика родоразрешения недоношенной беременности, осложненной ПРПО, через естественные родовые пути с проведением родоактивации путем внутривенного введения окситоцина и/или окситоцина в сочетании с простагландинами. Альтернативными подходами могут быть индукция простагландинными гелями Е2 или мизопростолом. В настоящее время, с внедрением эффективных антибактериальных препаратов, дезинтоксикационных методов лечения и гипоаллергенного шовного материала, расширены возможности для оперативного родоразрешения. При решении вопроса о кесаревом сечении большое внимание уделяется сроку гестации, предлежанию плода и его функциональному состоянию. У новорожденных с весом менее 1500 г при естественных родах достоверно выше частота ПВК и ВЖК 3-й степени, ПВЛ, чем при кесаревом сечении, выполненном до начала родовой деятельности, что, вероятно, связано с механическим давлением на головку плода при схватке. Однако общая частота ВЖК при влагалищных

родах и родоразрешении путем кесарева сечения в первом периоде родов одинакова [1]. В то же время у детей после кесарева сечения достоверно чаще развивается патология дыхательной системы, в том числе СДР и бронхолегочная дисплазия [24]. Во II триместре беременности, при головном предлежании плода предпочтительными являются влагалищные роды, так как популяционная выживаемость до 28 недель не зависит от метода родоразрешения. С 28 недель беременности роль кесарева сечения в снижении неонатальной выживаемости и смертности прогрессивно возрастает [6, 13].

Отдельного внимания заслуживает проведение операции на фоне ХА и генерализованной воспалительной реакции. При развитии ХА во время беременности и начале родов показано родоразрешение путем операции кесарева сечения с последующим проведением комплекса лечебно-профилактических мероприятий. В некоторых случаях, в том числе при обнаружении тромбированных вен и абсцессов миометрия, традиционным подходом является гистерэктомия. Однако вопрос об объеме оперативного вмешательства при ХА до настоящего времени не определен.

Резюмируя вышеизложенные данные, необходимо подчеркнуть, что в настоящее время консервативное ведение родов осуществляется по двум направлениям: 1) невмешательство при ПРПО до 24–25 недель, при котором ожидается спонтанное наступление родовой деятельности; 2) консервативная тактика при ПРПО в 25 и более недель на фоне антибактериальной, глюкокортикоидной и токолитической терапии для остановки преждевременного разрыва и обеспечения достаточного времени экспозиции кортикостероидов с целью стимуляции созревания легких плода.

После подтверждения диагноза преждевременного излития околоплодных вод план ведения беременности окончательно принимается с учетом гестационного срока и степени риска осложнений для матери и плода после консультативного обсуждения акушеров и неонатологов с беременной и ее родственниками. При решении о пролонгировании беременности проводится динамический мониторинг состояния плода, бактериологических посевов мочи и отделяемого половых путей с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам,

тщательный контроль за возможным развитием осложнений, в том числе отслойки плаценты и тромбоэмболических осложнений. При шеечном серкляже инфицированный шовный материал является источником дополнительного интраамниального обсеменения, и удаление швов целесообразно. Во избежание инфекционных осложнений и сокращения латентного периода от влагалищного исследования следует воздержаться. Медикаментозная терапия включает обязательное проведение профилактики СДР глюкокортикоидами, антибактериальной терапии и короткого курса токолитической терапии с целью остановки родовой деятельности и транспортировки беременной в специализированный стационар [2, 6, 18, 22, 33].

Таким образом, представленные данные литературы показывают, что течение недоношенной беременности, осложненной ПРПО, связано с высоким риском реализации инфекционных осложнений матери и плода и целого ряда сопутствующей патологии. Акушерская тактика ведения беременности в первую очередь зависит от срока гестации, состояния плода, степени выраженности инфекционного процесса и наличия сопутствующей экстрагенитальной патологии и осложнений беременности. Оптимизация алгоритмов ведения беременных с ПРПО, разработка методов профилактики перинатальных потерь и заболеваемости новорожденных остаются одной из приоритетных задач перинатологии. ■

Литература

- Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Преждевременные роды. М.: Медицина, 2002.
- Макаров О. В., Козлов П. В., Николаев Н. Н. Современные перинатальные подходы при ведении недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек // Вестник РГМУ. 2006. № 4. С. 64–67.
- Макаров О. В., Козлов П. В., Дуленков А. Б., Такташова Р. Н., Воронцова Ю. Н. Пути профилактики перинатальной заболеваемости и смертности при недоношенной беременности // Вестник РГМУ. 2009. № 4, с. 70–75.
- Макаров О. В., Козлов П. В. Септический шок при преждевременных родах // Акуш. и гинекол. 2009. № 3, с. 20–26.
- Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Медицина, 2002. 304 с.
- Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes // Obstet Gynecol. 2013. Vol. 122, № 4. P. 918–930.
- Al-Kadri H. M., Bamuhaier S. S., Johani S. M., Al-Buriki N. A. et al. Maternal and neonatal risk factors for early-onset group B streptococcal disease: a case control study // Int J Womens Health. 2013. Vol. 29, № 5. P. 729–735.
- Ananth C. V., Oyelese Y., Srinivas N. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption // Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 104, № 1. P. 71–77.
- Azizia M. M., Irvine L. M., Coker M. The role of C-reactive protein in modern obstetric and gynecological practice // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2006. Vol. 85, № 4. P. 394–401.
- Baud O., Fontaine R. H., Olivier P., Maury L. Premature rupture of membranes: pathophysiology of neurological impact // Arch Pediatr. 2007. Vol. 14, Suppl 1. S. 49–53.
- Biggio J. R. Jr., Ramsey P. S., Cliver S. P., Lyon M. D. Midtrimester amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 [MMP-8] levels above the 90 th percentile are a marker for subsequent preterm premature rupture of membranes // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 192, № 1. P. 109–113.
- Chan G. J., Lee A. C., Baqui A. H., Tan J. et al. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2013. Vol. 10, № 8. P. 1001502.
- Frenette P., Dodds L., Armon B. A., Jangaard K. Preterm prelabour rupture of membranes: effect of latency on neonatal and maternal outcomes // J Obstet Gynaecol Can. 2013. Vol. 35, № 8. P. 710–717.
- Hong J. S., Park K. H., Noh J. H., Suh Y. H. Cervical length and the risk of microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm premature rupture of membranes // J Korean Med Sci. 2007. Vol. 22, № 4. P. 713–717.
- Jobe A. H., Newnham J. P., Willet K. E., Sly P. Effects of antenatal endotoxin and glucocorticoids on the lungs of preterm lambs // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 182. P. 401–408.
- Ismail A. Q., Lahiri S. Management of prelabour rupture of membranes // J Perinat Med. 2013. Vol. 1, № 41 (6). P. 647–649.
- Kent A., Lomas F., Hurrian E., Dahlstrom J. E. Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants // J. Paediatr. Child Health. 2005. Vol. 41, № 4. P. 186–190.
- Kenyon S., Boulvain M., Neilson J. P. Antibiotics for preterm rupture of membranes // Cochrane Database Syst Rev. 2013. Vol. 2, № 12. CD001058.
- Li W., Unluggedik E., Bocking A. D. The role of prostaglandins in the mechanism of lipopolysaccharide-induced proMMP 9 secretion from human placenta and fetal membrane cells // Biol Reprod. 2007. Vol. 76, № 4. P. 654–659.
- Medina T. M., Hill D. A. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management // Amer. Fam. Physician. 2006. Vol. 73, № 4. P. 659–664.
- Menon R., Fortunato S. J. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2007. Vol. 21, № 3. P. 467–478.
- Morales W. J., Schorr S., Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: A placebo-controlled, double-blind study // Amer. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol. 171. P. 345–349.
- Moretti S., Volante E., Gramellini D., Kaihura C., Bevilacqua G. Alteration of the amniotic fluid and neonatal outcome // Acta Biomed. Ateneo. Parmense. 2004. Vol. 75, № 1. P. 71–75.
- Munz W., Seufert R., Stopfkuchen H. Perinatal outcome of premature infants weighing less than 1500 g // Z. Geburtsh. Neonatol. 2005. Vol. 209, № 1. P. 29–33.
- Oludag T., Gode F., Caglayan E., Saatli B. et al. Value of maternal prolactin levels for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes // J Obstet Gynaecol. 2013. Vol. 10.
- Polam S., Koons A., Anwar M. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2005. Vol. 159, № 11. P. 1032–1035.
- Puthiyachirakkal M., Lemerand K., Kumar D., Moore R. et al. Thrombin weakens the amnion extracellular matrix [ECM] directly rather than through protease activated receptors // Placenta. 2013. Vol. 34, № 10. P. 924–931.
- Richardson B. S., Wakim E., Dasilva O. Preterm histologic chorioamnionitis: Impact on cord gas and pH values and neonatal outcome // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 2. P. 212–214.
- Salem S. Y., Sheiner E., Zmora E. Risk factors for early neonatal sepsis // Arch. Gynecol. Obstet. 2006. Vol. 21. P. 78–81.
- Sereepapong W., Limpongpanurak S., Triratanachai S. The role of maternal serum C-reactive protein and white blood cell count in the prediction of chorioamnionitis in women with premature rupture of membranes // J. Med. Assoc. Thai. 2001. Vol. 84, Suppl. 1. S. 360–366.
- Storme L., Rakza T., Houfflin-Debarge V. Consequences of premature rupture of the membranes in the perinatal lung // Arch Pediatr. 2007. Vol. 14, № Suppl 1. S. 42–48.
- Van der Ham D. P., Nijhuis J. G., Mol B. W. Induction of labour versus expectant management in women with preterm prelabour rupture of membranes between 34 and 37 weeks [the PPROMEXIL-trial] // BMC Pregnancy Childbirth. 2007. Vol. 6, № 7. P. 11.
- Vermillion S., Soper D., Newman R. B. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 27. P. 589–593.

Патогенетическая и академическая преимуществом эффективности терапии функциональных состояний у женщин

П. В. Буданов¹, доктор медицинских наук, профессор

С. А. Леваков, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Шешукова, доктор медицинских наук, профессор

Т. В. Шеманаева, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Нарушения менструальной функции, подготовка к планируемой беременности требуют безопасной профилактики и бережной поддержки репродуктивной функции. Биорегуляторная терапия, основанная на принципе активации собственных резервов организма, соответствует этим требованиям.

Ключевые слова: нарушения менструальной функции, дисменорея, постменопаузальные нарушения, профиль безопасности.

Abstract. Menstrual disorders, preliminary pregnancy planning require safe prevention and careful support of reproductive function. Bioregulatory therapy based on the principle of activation of intrinsic reserves of the organism meets these requirements.

Keywords: menstrual disorders, dysmenorrhea, postmenopausal disorders, safety profile.

Социализация современного общества привела к тому, что будущие родители все меньше полагаются на волю случая в вопросе рождения ребенка и уделяют больше внимания подготовке к беременности. После проведенного обследования и получения нормальных результатов анализов, стандартным вопросом со стороны пациенток к гинекологу является: «Что можно сделать, чтобы долгожданная беременность наступила как можно быстрее?»

Гинекологи часто назначают препараты прогестерона. Подобная тактика ведения прегравидарной подготовки, как правило, связана не с желанием врача помочь пациентке в «быстром» зачатии, а с неправильно поставленным диагнозом.

Женщин, страдающих недостаточностью лютеиновой фазы, не так много, этим диагнозом иногда злоупотребляют. Диагноз врачи ставят по одному результату анализа, определяющего уровень прогестерона на 21-й день цикла, когда должен наблюдаться пик выработки прогестерона. Но пик наблюдается не на 21-й день цикла, а на 7-й день после созревания яйцеклетки, а у женщин с продолжительностью менструального цикла больше 28 дней (до 35–40 дней считается нормой), овуляция произойдет не в середине цикла, а позже. Таким образом, пик уровня прогестерона тоже сместится и не будет наблюдаться на 21–22 день цикла. Для правильной постановки диагноза необходимо определять уровень прогестерона минимум 3–4 раза в течение одного цикла и строить график кривой его уровня. Такое обследование необходимо проводить на протяжении не менее трех менструальных циклов [1, 20].

Исходя из изложенного выше, у пациенток с подозрением на недостаточность лютеиновой фазы на период обследования имеет смысл назначить общеукрепляющую терапию.

Подобная тактика не нанесет вреда здоровью пациентки, обезопасит врача от преждевременного и неверного диагноза.

Помимо пациенток, планирующих беременность, в группу риска «агрессивного назначения гормональных препаратов» входят женщины с нарушениями менструальной функции репродуктивного и перименопаузального периодов.

Частота дисменореи составляет 40–85% среди пациенток 14–44 лет. Болезненные менструации приводят к потере трудоспособности у 10–17% женщин.

Степень расстройств менструального цикла (МЦ) определяется уровнем и глубиной нарушений нейрогормональной регуляции МЦ, а также изменениями органов-мишеней половой системы.

Существуют различные способы классификации нарушений МЦ: по уровню поражения функциональной системы «центральная нервная система — гипоталамус — гипофиз — яичники — органы-мишени», по этиологическим факторам и клинической картине.

К основным причинам нарушения МЦ относят: физические и умственные нагрузки; нарушения режима питания, голодание, ожирение, наличие вредных привычек (алкоголь, курение); гиповитаминозы и микроэлементозы (дефицит селена, йода, кальция, магния; витаминов А, С, Е, витаминов группы В); генетически обусловленная патология (метаболический синдром, сахарный диабет), преэклампсия и многие другие факторы; экологическое неблагополучие; нарушения пищевого поведения (нервная анорексия и булимия), а также совокупность всех перечисленных факторов [1, 2, 5, 8].

Терапевтические подходы к лечению таких нарушений МЦ, как дисменорея, боли в середине менструального цикла, синдром предменструального напряжения, основаны на прерывании каскада реакций, запускающих выработку простагландинов.

Методом терапии первой линии являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), имеющие суще-

¹ Контактная информация: pbumer@mail.ru

ственный недостаток — значительную частоту рецидивов болевого синдрома после их отмены, а также повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и кишечника.

Вторым основным подходом к лечению расстройств менструаций является назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Однако применение КОК сопряжено с повышенной потребностью в микронутриентах и витаминах.

Курсовой прием КОК при расстройствах менструаций у женщин, а также симптоматический характер терапии НПВС ставят вопрос о необходимости использования дополнительных средств, применение которых будет комплексным и безопасным.

Биорегуляторные препараты, представляющие собой препараты с низким содержанием действующих веществ, обеспечивают наибольшую безопасность. В качестве компонента комплексной терапии менструальных расстройств биорегуляторный подход находит широкое применение в настоящее время. Акушер-гинеколог, применяя данный подход, предпочтительно будет пользоваться официальными многокомпонентными препаратами.

Витаминотерапия включает применение фолиевой и глутаминовой кислоты, витамина С, витамина Е, витамина В₁. Как известно, витамины В₁, В₂, В₆, Е, фолиевая кислота обладают гонадотропным действием и участвуют в обмене эстрогенов, в формировании рецепторов органов-мишеней [10, 18, 19].

Развитие функциональных расстройств менструаций (синдром предменструального напряжения, дисменорея) зачастую обусловлено снижением витаминов в лютеиновую фазу цикла. Изучение потребностей в нутриентах, а также уровня витаминов у женщин в I и II фазы цикла выявило повышенную потребность в витаминах С, Е, фолиевой кислоте, цинке, магнии и витаминах группы В в секреторную фазу менструального цикла [15, 17, 20].

Выявлена выраженная прямая корреляционная связь между снижением уровня эстрадиола во II фазе менструального цикла и дефицитом аскорбиновой кислоты [19]. Показано, что совместное применение витаминов С и Е во II фазу МЦ в лечебных и профилактических дозировках значительно эффективней в сравнении с монотерапией, что позволяет применять дозы витамина С в дозе до 500 мг/сут и витамина Е — до 100 мг/сут [13]. Также витамин С необходим для синтеза фолиевой кислоты. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства цинка применяют для комплексной терапии симптомов дисменореи [16].

Существует профилактический вариант применения НПВС: за 1–3 дня до предполагаемой менструации по 1 таблетке 2–3 раза в день. Курс лечения, как правило, включает несколько менструальных циклов. Положительный клинический эффект применения НПВС иногда сохраняется в течение нескольких менструальных циклов. При проведении контролируемых исследований эффективность плацебо составляет 21–41%, что указывает на значение корковой регуляции при данном патологическом состоянии.

Рассматривая дисменорею как эмоционально-болевой стресс, патогенетически оправдано в целях ограничения боли применять антиоксиданты. В частности, природный антиоксидант — α -токоферол ацетат (витамин Е) по 150–200 мг/сут перорально за 3–4 дня до начала менструации или по 200–300 мг/сут, начиная с первого дня менструации. Для лечения первичной дисменореи также используют спазмолитики, блокаторы кальциевых каналов, неспецифические анальгетики, прогестагены, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, магний, проводят расширение канала шейки матки и его кюретаж, применяют методы нейростомии в прекрестцовой области, чрескожной электростимуляции нервов и иглоукалывание. Хороший

эффект может давать и психотерапевтическая помощь, которая воздействует на реактивный компонент боли.

Вторичная дисменорея часто является проявлением органической патологии гениталий. Это требует тщательной диагностики, иногда — хирургического лечения и существенно ограничивает возможности аллопатии.

При излечении соматического заболевания возможен стойкий болевой синдром: остаточные явления поражения нервных стволов, их ишемические изменения, спаечный процесс, психогенная фиксация болевого синдрома. Поэтому при лечении вторичной дисменореи необходимо устранение болевого синдрома. В поисках эффективного средства решения таких комплексных проблем не следует забывать о центральной регуляции патологического симптомокомплекса как гипоталамо-гипофизарной системой, так и корой головного мозга.

При неуточненной дисменорее процесс обследования представляет непростой, длительный и затратный путь. В данной ситуации постоянное применение анальгетиков и транквилизаторов не показано, так как может маскировать клинические проявления, особенно при острых процессах.

В то же время наличие болевого синдрома требует проведения лечения.

Неоспоримым преимуществом биоактивного комплекса Овариум композитум является безопасность и многоцелевая направленность действия даже при подозрении на органическую патологию гениталий.

Биорегуляторная медицина концептуально опирается на изучение сложных взаимосвязей в системах живых организмов, путем наблюдения жизненных феноменов. При этом острые проявления симптоматики рассматриваются лишь как источник диагностической информации.

Лечение симптомов, представляющих собой часть индивидуальной картины заболевания, проводится согласно принципу «помочь организму вылечить себя». В этом, собственно, и заключается идея биорегуляторного подхода.

Такой подход диаметрально противоположен академической доктрине, которая практически на молекулярном уровне разыскивает прямые и объективные причинно-следственные связи между заболеванием и его причиной. Обнаружив их, следует с помощью точно подобранной дозы препарата и его концентрации устранить молекулы, «виновные» в острой симптоматике. Хотя с помощью препаратов, созданных согласно этому принципу, удастся быстро купировать острые симптомы (например, с помощью НПВС), их прием в течение длительного времени обычно связан с высокой частотой нежелательных явлений.

Результаты исследования, опубликованного в *JAMA*, показали, что чем более точно с точки зрения причинно-аналитического метода подбирается лекарственный препарат (например, специфическое антитело к конкретному рецептору), тем более выраженными становятся побочные эффекты использования этого препарата.

Препараты, применяемые в рамках биологической медицины, чаще всего не обладают подобным быстрым эффектом, но характеризуются устойчивостью воздействия при длительном использовании. Во многих случаях весьма рациональным является сочетание этих двух терапевтических направлений, поскольку каждое из них в зависимости от ситуации является востребованным и целесообразным.

Обоснованным, с этой точки зрения, является использование комплексов потенцированных субстанций (антигомеотоксическая медицина): комплексного подхода требует сложность нарушений, лежащих в основе каждого заболевания.

Учитывается при этом и основной биологический закон (закон Арндта—Шульца), согласно которому лишь слабые раздражители стимулируют регуляцию. По данным исследований Харишаи Диттманна, молекулы при потенцировании в комплексных смесях приобретают большую энергию, что позволяет с большей легкостью синтезировать одни химические соединения и разрушать другие.

Антигомотоксическая медицина использует в диагностике субъективную картину лекарственного средства, метод, характерный для классической гомеопатии. За счет этого «синтетического» способа постановки диагноза, впитавшего потенциал эмпирики и объективности, удастся лучше понять, на чем основаны регуляторные нарушения у данного пациента. Объединение этих звеньев — гомеопатии, регуляторной медицины и медицины академической в одну цепь позволяет практически реализовывать симптоматическое назначение антигомотоксических препаратов.

Применение биоактивного комплекса Овариум композитум способствует нормализации вегетативной функции и ритма менструаций, поддерживает фолликулогенез и овариальный цикл, рост эндометрия. Данный препарат применяется на всех этапах жизни женщины, он оправдан в качестве терапии дисменореи, прегравидарной подготовки, поддержки овуляции, гипотизарных расстройств и привычном невынашивании беременности.

Нами проведено клиническое исследование 54 европеоидных, как минимум во втором поколении, светлокожих женщин, не имевших принадлежности к редким группам крови.

Дизайн исследования базировался на двух центрах, слепом контроле.

В одной клинике 31 пациентке с различными вариантами устойчивой дисменореи (не менее 1 года) назначали Овариум композитум по одной внутримышечной инъекции один раз в неделю на протяжении 10 недель.

Вторая когорта (независимая клиническая база) включила 23 женщины, которым за два дня до ожидаемой менструации и на ее протяжении рекомендовали прием 200 мг токоферола ацетата в сутки. Подобная разница в назначениях была расценена исследователями (не лечащими врачами) как плацебо-контроль. При этом ученые не знали, что расценивать как плацебо: витамин Е или Овариум композитум (данные пациентов и клиник были зашифрованы).

По данным анкетирования ни одна пациентка не использовала НПВС за время исследования.

Результаты не считали целесообразным оценивать ранее 5 недель от начала терапии.

Профицитные показатели успешных клинических результатов применения Овариум композитум при дисменорее предполагают возможное повышение эффективности при увеличении кратности/продолжительности его использования (рис.).

Группой риска по назначению гормональной терапии являются женщины позднего репродуктивного возраста и в перименопаузе.

В перименопаузе выделяют: пременопаузу, менопаузу и постменопаузу. Патологическими состояниями являются преждевременная и ранняя постменопауза, хирургическая менопауза. К клиническим проявлениям пре- и постменопаузальных расстройств относят нейровегетативные, психоэмоциональные нарушения, прогрессирующие атрофические изменения мочеполового тракта, кожи и поздние обменные нарушения: кардиомиопатию, болезнь Альцгеймера, атеросклероз и постменопаузальный остеопороз [11–13].

Симптомокомплекс, развивающийся у части женщин в период угасания функции репродуктивной системы, характеризует-

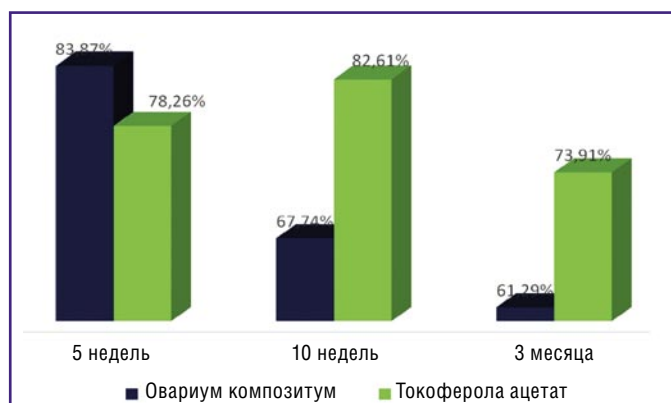


Рис. Частота сохранения болевого синдрома при дисменорее на фоне различных вариантов терапии

ся психоэмоциональными, вазомоторными, эндокринными и метаболическими нарушениями [2, 8, 9]. Тяжесть клинических проявлений патологической перименопаузы напрямую связана с наличием и активностью соматической патологии.

По данным А.А.Гивисова, М.А.Твердикова общая частота менопаузального синдрома варьирует от 40% до 80%. Клинические симптомы могут проявляться по отношению ко времени прекращения менструаций с различной частотой: в пременопаузальном периоде у 35–40% больных, сразу с наступлением менопаузы — у 39–85%, в течение 1 года после менопаузы — у 26%, через 2–5 лет после менопаузы — у 3% [7–9, 12].

Почти у половины женщин с менопаузальными расстройствами отмечается тяжелое течение заболевания (51%), у каждой третьей (33%) его проявления носят умеренный характер и только в 16% менопаузальный синдром сопровождается легкими проявлениями [6–9].

Пациентки с менопаузальными расстройствами нуждаются в комплексном обследовании врачами ряда специальностей. Гинекологу обязательно необходимо провести оценку гормональной активности яичников, овариального резерва и уровня фолликулостимулирующего гормона, являющегося основным биохимическим критерием приближения и наступления менопаузы.

Сопоставление клинических особенностей течения перименопаузальных расстройств, времени их возникновения, оценка патологических симптомов, социального и психического статуса, наличие экстрагенитальных заболеваний помогают определить форму и тяжесть расстройств, а также судить о его прогнозе [9, 12].

По характеру проявления и времени возникновения симптомы климактерического синдрома принято делить на три группы.

- **Первая (ранние симптомы):** вазомоторные — приливы жара, повышенная потливость, головная боль, гипотония или гипертензия, ознобы, учащенное сердцебиение, эмоционально-психические — раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.
- **Вторая группа (средневременные — 1с+–2+):** урогенитальные нарушения (менопаузальный урогенитальный атрофический синдром) — сухость во влагалище, диспареуния, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгия, недержание мочи; кожа и ее придатки — сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос.
- **Третья группа (поздние обменные нарушения):** остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера.

В настоящее время патогенетическим вариантом лечения пре/постменопаузальных расстройств является проведение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Для фармакологической коррекции симптомов дефицита эстрогенов в зависимости от исходного гормонального и соматического статуса женщины используют естественные, конъюгированные, синтетические эстрогены, гестагены, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, андрогены.

Многие исследователи считают, что МГТ обеспечивает коррекцию психоэмоциональных симптомов, уменьшая тревогу, раздражительность, утомляемость. Считается, что эти нарушения связаны с гипоестрогенией, а тревожность и раздражительность обусловлены различными социальными факторами. Невротические расстройства могут также быть вызваны и негормональными причинами. При назначении гормональных препаратов следует учитывать, что некоторые прогестины могут обострять депрессию [2, 6, 7, 11].

Необходимость лабораторного и клинического контроля безопасности приема МГТ увеличивает затраты и время пациента.

Важно отметить, что у женщин позднего репродуктивного возраста и старшей возрастной группы выше частота экстрагенитальной патологии, которая ограничивает возможности применения МГТ.

В России МГТ назначается очень редко: так, из 21 млн «целевых» женщин в возрасте 45–64 лет МГТ получали в 2008 г. только 130 769 (около 0,6%).

Уникальная комбинация биорегуляционного препарата Климат-Хель предоставляет возможность безопасной и эффективной профилактики проявлений менопаузальных расстройств, эстрогендефицитных состояний, обеспечивает коррекцию негативных проявлений дисрегуляции менструальной функции.

На протяжении 3 лет нами накоплен и проанализирован материал клинической эффективности терапии вегетативных и психоэмоциональных симптомов пре- и постменопаузальных расстройств. Наблюдения были проведены у 83 пациентов. Анализ проводился ретроспективно.

Комплексную превентивную терапию препаратом Климат-Хель получали 27 пациентов. Другие использовали фитоэстрогены, витаминно-минеральные комплексы и другие версии не-МГТ поддержки.

На протяжении наблюдений при проведении статистического анализа не удалось получить достоверных данных о преимуществах какой-либо группы препаратов.

Достоверными оказались данные о необходимости продолжительности применения комплекса Климат-Хель для успешного достижения купирования симптомов пре/постменопаузы. Среди изученных 27 пациентов подавляющее большинство (19–70,37%) отмечали успешный эффект к третьему месяцу приема.

Применение Климат-Хель позволяет обеспечить эффективную и безопасную профилактику, а также коррекцию нарушений, связанных с наступлением менопаузы.

Продолжительность перименопаузы и постменопаузального синдрома обуславливает необходимость длительной терапии. Важным вопросом является обеспечение высокого профиля безопасности терапии симптомов перименопаузы. Препарат Климат-Хель, содержащий комбинацию активных веществ в низких концентрациях, реализует высокую безопасность и возможность пролонгированного использования.

Таким образом, применение комбинированного препарата Климат-Хель нормализует нестабильное артериальное давление, уменьшает интенсивность приступов головной боли

и головокружения, снижает частоту приливов, уменьшает ощущение слабости, утомляемости и нервозности, улучшает настроение и повышает либидо. Успешная адаптация на новом жизненном этапе с помощью Климат-Хель сочетается с высоким профилем безопасности, адекватной переносимостью и возможностью продолжительного использования. ■

Литература

1. Агаджанян И. А., Радыш И. В., Куцов Г. М. и др. Физиологические особенности женского организма. Учеб. пособие. М.: РУДН, 1996. С. 98.
2. Возможности негормонального лечения стресс-зависимых нарушений менструального цикла / Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и дитя». М., 2–5 октября 2007. С. 550–551.
3. Громова О. А., Серов В. Н., Торшин И. Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. 2008. № 8.
4. Калинин С. Ю. Актуальные проблемы нейроэндокринологии. М., 2001. С. 857.
5. Сметник В. П., Тумлович Л. Г. Неоперативная гинекология. М., 2003. С. 179–181.
6. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. Патопизиология климактерия и новые возможности заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе // Русский медицинский журнал. 2003. № 16, Т. 11. С. 22–26.
7. Торчинов А. М., Барденштейн Л. М., Умаханова М. М., Хархарова М. А. Современные аспекты депрессивных расстройств у женщин в перименопаузе // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2006. № 3. С. 34–38.
8. Хархарова М. А. Комплексная терапия депрессивных расстройств непродуктивного генеза у больных с климактерическим синдромом. Автореферат дис. ... к.м.н. М., 2007. 24 с.
9. Лиманова О. А., Федотова Л. Э., Лисицына Е. Ю. и др. Эффективность циклической микронутриентной терапии при нарушениях менструальной функции и становлении менархе // Гинекология. Т. 14, № 4.
10. Пересада О. А. Возможности коррекции дефицита магния при акушерской и гинекологической патологии // Медицинская панорама. 2004.
11. Ребров В. Г., Громова О. А. Витамины, макро- и микронутриенты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 957 с.
12. Уварова Е. В. и др. Обоснование выбора лечебного воздействия при дисменорее с учетом гормонального статуса подростков // РМЖ. 2006. Т. 14, № 16. С. 3–10.
13. Фофанова И. Ю. Современные поливитаминные препараты // Поликлиническая гинекология. С. 368–369.
14. Хузиханов Ф. В. и др. Обоснование выбора лечебного воздействия при дисменорее с учетом гормонального статуса подростков. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья девочек 12–16 лет // Казан. мед. журн. 2003. Т. 84, № 2. С. 148–149.
15. Eans Tara Tuladhar, Kamath A., Anjali Ali Rao. Plasma Protein Oxidation And Total Antioxidant Power In Premenstrual Dysphoric Disorder And Menstruating Young Adult Females // J. Clin. Diagn. Res. 2010. Vol. 4. P. 3409–3413.
16. Eby G. A. Zinc treatment prevents dysmenorrhea // Med. Hypotheses. 2007. Vol. 69 (2). P. 297–301.
17. Cheikh Ismail L. I., Al-Hourani H., Lightowler H. J. et al. Energy and nutrient intakes during different phases of the menstrual cycle in females in the United Arab Emirates // Ann. Nutr. Metab. 2009. Vol. 54 (2). P. 124–128.
18. Cathi E. Dennehy, Pharm D. The Use of Herbs and Dietary Supplements in Gynecology: An Evidence-Based Review Posted: 02.05.2007 // J. Midwifery Womens Health. 2006. Vol. 51 (6). 402–409.
19. Michos C. et al. Antioxidant protection during the menstrual cycle: the effects of estradiol on ascorbicdehydroascorbic acid plasma levels and total antioxidant plasma status in eumenorrhic women during the menstrual cycle // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2006. Vol. 85 (8). P. 960–965.
20. Palan P. R., Magneson A. T., Castillo M. et al. Effects of menstrual cycle and oral contraceptive use on serum levels of lipid-soluble antioxidants // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. Vol. 194 (5). P. e35–e38.

Биорегуляционный подход на страже Женского Здоровья

Возможности комплексных препаратов при нарушении менструальной функции



- Монотерапия или в составе комбинированной терапии при нарушениях менструального цикла (предменструальный синдром, менопауза, дисменорея)
- В многоцентровом исследовании эффективность терапии ПМС и менопаузального синдрома достигала 80%¹
- Хорошая переносимость при длительном применении (до 2 мес)¹

Регистрационный номер: П N014136/01

Гормель СН* капли для приема внутрь гомеопатические.

Показания к применению: в комплексной терапии при дисменореях.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 18 лет. С осторожностью: заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга.

Способ применения и дозы: внутрь по 10 капель (растворенных в 100 мл воды) 3 раза в день за 30 минут до еды или через 1 час после еды. Длительность терапии определяется врачом. Средний курс лечения составляет 1-3 месяца. Увеличение продолжительности курса лечения возможно по назначению врача.

Срок годности: 5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска: без рецепта.



- В комплексной терапии вегетативных нарушений в климактерическом периоде
- В клиническом исследовании достоверно облегчал течение менопаузы у 96 % женщин²
- Возможность применения совместно с заместительной гормональной терапией

Регистрационный номер: П N012838/01

Климат-Хель* таблетки для рассасывания гомеопатические.

Показания к применению: в комплексной терапии вегетативных нарушений в климактерическом периоде (повышенная нервная возбудимость, «приливы», головная боль и т.п.).

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата. Беременность и период грудного вскармливания, из-за содержания в составе препарата сангвинирии. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: при имеющихся заболеваниях печени Климат-Хель следует принимать только после предварительной консультации с врачом.

Способ применения и дозы: по 1 таблетке 3 раза в день за 30 мин до еды или спустя 1 час после приема пищи. Таблетку следует держать во рту до полного рассасывания. Курс лечения – 1-2 месяца. При необходимости врач может увеличить курс терапии.

Срок годности: 5 лет.

Условия отпуска: без рецепта.



- Симптоматическое средство при нарушениях менструального цикла
- Эффективен в составе комплексной терапии межменструального болевого синдрома и постменопаузальных расстройств³

Регистрационный номер: П N015840/01

Овариум композитум* раствор для внутримышечного введения гомеопатический.

Показания к применению: в качестве симптоматического средства у женщин в составе комплексной терапии при лечении нарушений менструального цикла.

Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы: по 1 ампуле 1-3 раза в неделю внутримышечно. Курс лечения определяется после консультации с врачом.

Срок годности: 5 лет.

Условия отпуска: по рецепту.

¹ Reus, Weiser. Homeopathic Treatment of Gynecological Disorders. Biol Med 1999; 28 (5): 233-236
² Penny, B.L., Razlog, R., Deroukakis, M., Johnston, G. (2009). A comparative study of Klimakt-Heel® and Femolene ultra in the management of typical climacteric symptoms. Health SA Gesondheid 14(1): 144-148
³ Линева О.И. Возможности биорегуляционной терапии в гинекологической практике (обзор литературы). Гинекология. 2016; 18 (6)

Гормональная регуляция молочных желез и предменструальный синдром

Ч. Н. Мустафин, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрена проблема предменструального синдрома, причины развития, клинические признаки и формы, а также возможности симптоматического лечения и предупреждения.

Ключевые слова: женщины, предменструальный синдром, терапия, системный подход.

Abstract. The problem of premenstrual syndrome was considered, as well as the reasons of its development, clinical signs and forms, as well as the possibilities of symptomatic treatment and prevention.

Keywords: women, premenstrual syndrome, therapy, systemic approach.

В регуляции деятельности молочных желез играют большую роль гормоны гипофиза, яичников и других желез внутренней секреции [2, 3, 9].

Основной гормон — лактотропный гормон передней доли гипофиза (пролактин, Прл) стимулирует лактоциты к синтезу молока, накапливающегося сначала в млечных ходах, затем выбрасываемого из них во время лактации под влиянием окситоцина — гипоталамического нонапептидного нейромедатора. В свою очередь секреция пролактина возбуждается тиротропным гормоном, который активирует тиротропную функцию гипофиза, а угнетается дофамином — нейроаминотерминалом, образующимся в туберальных ядрах медиобазального гипоталамуса и переносимым с током портальной крови в аденогипофиз, где этот нейроамин действует прямо на лактотропоциты, блокируя секрецию пролактина.

Пролактин оказывает прямое или опосредованное метаболическое действие практически на все виды тканей и систем организма. Многофункциональность пролактина позволила P. Nicolli назвать его версатилином (versatil-универсальным). Пролактин обладает способностью повышать в клетках содержание ДНК, РНК, активность фосфатаз, снижать содержание аминокислот в крови, ускорять синтез белка, существенно снижать скорость его деградации, сохранять количество гликогена, уменьшать концентрации глюкозы, лимонной кислоты и лактата в крови и некоторых тканях, понижать потребление кислорода. Пролактин тормозит функцию щитовидной железы, нарушение прямой связи между тиреоидными гормонами и обратной связи между тироксином и тиротропным гормоном (ТТГ), изменяет активность ферментов клеток щитовидной железы и, следовательно, ее гормонообразующую функцию при стрессе, стимулирует секрецию кальцитонина.

Под влиянием пролактина в яичниках увеличивается количество рецепторов к прогестерону, уменьшается продукция эстрогенов, пролактин, конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов, тормозит их влияние на стероидогенез и уменьшает чувствительность к ним яичников.

Влияя на гипоталамо-гипофизарную систему, пролактин тормозит секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), ингибирует высвобождение рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГ-РГ).

При повышенной концентрации Прл оказывает защитное действие на клетки молочной железы, повышает их устойчивость к бласттрансформации при высоком содержании эстрадиола — провоцирующего фактора развития опухолей. В молочной железе стимулирует маммогенез, лактогенез и лактопоэз. В физиологических дозах действует на ткань молочной железы только тогда, когда она испытывает влияние эстрогенов.

Синтез Прл на уровне лактотрофов регулируется с помощью Ca^{2+} и цАМФ. Важнейшую роль в регуляции образования Прл играет дофамин (ДА). Дофамин ингибирует секрецию Прл и подавляет транскрипцию пролактинового гена путем торможения активности аденилатциклазы, уменьшения уровня цАМФ и блокады проникновения Ca^{2+} внутрь клетки. Основные ДА-ергические нейроны расположены в гипофизотропных областях гипоталамуса и образуют туберо-инфундибулярную дофаминергическую систему — ТИДА-систему. Лактотрофы гипофиза имеют специфические рецепторы для связывания ДА, и введение экзогенного ДА, не способного проникать через гематоэнцефалический барьер, приводит к снижению уровня Прл в крови приблизительно на 78%. Таким образом, ДА оказывается нейромедатором, а не нейротрансмиттером, поскольку он доставляется к клеткам-мишеням кровью. ДА действует на этап трансформации медленного пула Прл. Введение экзогенного Прл обезьянам резко увеличивало у них концентрацию ДА в портальной системе гипофиза; стимуляция эндогенной секреции Прл при введении галоперидола — блокатора ДА-рецепторов — также вызвала активацию секреторной активности ДА-ергической системы. Наличие «системы быстрого реагирования» свидетельствует об особой роли Прл как универсального модулятора различных функций в организме человека. В экспериментах на животных перерезка ножки гипофиза вызывает 10–30-кратное повышение уровня Прл как в портальной, так и в периферической крови (56), т. е. имеется тонический ингибирующий контроль секреции Прл.

Другие вещества, уменьшающие содержание Прл в организме: норадреналин, адреналин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), ацетилхолин, гистамин (через H_2 -рецепторы), гастрин, нейротензин, брадикинин, вазотонин, гонадолиберин-ассоциированный пептид, тироксин, кортикостероиды. В литературе часто упоминается о так называемом пролактин-ингибирующем факторе (ПИФ). Им считали ГАМК, вазоинтестинальный пептид (ВИП), неочищенный неидентифицированный гормон эпифиза. Однако большинство ученых считают, что ПИФ — это дофамин.

ГАМК, очевидно, тормозит только стимулированную секрецию Прл. Ее активность в 100 раз ниже, чем дофамина. Тироксин тормозит ответную реакцию Прл на тиреотропный гормон (ТРГ). На фоне общего постоянного торможения секреции Прл дофамином возникают вызываемые различными стрессовыми воздействиями пики-выбросы Прл, регулируемые не уменьшением тормозящего влияния ДА, а Прл-рилизинг-факторами: тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), серотонин, мелатонин, ГАМК, гистамин (через H1-рецепторы), эндорфины, энкефалины, ВИП, субстанция П, холецистокинин, нейротензин, ангиотензин-II (АТ-II), вазотонин, гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадотропные гормоны (влияют на лактотрофы паракринно), эстрогены. Все эти факторы находятся в высокой концентрации в срединной эминенции и портальной системе гипофиза. Действие их осуществляется независимо от действия ДА.

ТРГ действует через специальные рецепторы в лактотрофах. Он увеличивает накопление цАМФ, ускоряет прохождение Ca^{2+} через клеточную мембрану. ТРГ обладает максимально выраженным стимулирующим эффектом на синтез Прл, хотя тот и менее чувствителен к нему, чем ТТГ. При ряде физиологических состояний (сосание, сон, ответ на стресс) реакции Прл и ТТГ проявляются независимо друг от друга — разные механизмы стимуляции в тиреотропocyтах и лактотрофах. Например, продукт метаболизма ТРГ гистидин-пролин-дикетоперазин тормозит как базальную, так и стимулированную секрецию Прл, при этом секреция ТТГ не изменяется. Влияние ТРГ в значительной мере определяется функцией щитовидной железы: в условиях гипотиреоза реакция лактотрофов на ТРГ усилена. ТРГ по-разному влияет на синтез разных форм Прл: увеличивая содержание «Little», не изменяет концентрацию гликозилированной молекулы.

АТ-II, аналогично ТРГ, действует на рецепторы лактотрофов, его эффект сильнее, развивается быстрее, но менее продолжителен. Рецепторы очень чувствительны к этому веществу.

Эстрогены могут усиливать реакцию Прл на ТРГ или, прямо действуя на гипофиз, увеличивать активность лактотрофов по секреции Прл. С другой стороны, действуя на гипоталамус, эстрогены снижают активность синтеза ДА, тем самым вновь повышая количество Прл. Во время беременности уровень Прл возрастает в 5–20 раз, при плацентарной недостаточности этого не происходит.

Прогестерон, действуя на клетки децидуально измененного эндометрия, может повышать секрецию ими Прл в амниотическую жидкость. Этот эффект проявляется только после длительной экспозиции эстрогена.

Тестостерон может активировать секрецию Прл, метаболизируясь в эстроген. Неароматизированные андрогены, в частности дигидротестостерон, не влияют на секрецию Прл.

Экзогенный ЛГ-РГ и высокая пульсация эндогенного ЛГ-РГ приводят к пикам-выбросам Прл синхронно с пульсом ЛГ.

Подобно инсулину, гонадотропинам и ряду других белковых гормонов, Прл регулирует количество собственных рецепторов в периферических тканях — самостимуляция рецепторов при повышении уровня Прл.

Следует отметить, что в регуляции секреции Прл отсутствует отрицательный механизм обратной связи, исходящий из органов-мишеней. Ведущая физиологическая роль в обеспечении нормальной секреции гормона принадлежит короткому механизму обратной связи, существующей между гипофизом и гипоталамусом.

Повышение уровня пролактина в физиологических условиях отмечается при приеме белковой пищи, физической нагрузке и стрессе, беременности (с самого начала и в течение грудного вскармливания), во вторую фазу менструального цикла, после половых сношений и т. д.

Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате органических или функциональных нарушений в системе гипоталамус—гипофиз.

Пролактин в патогенезе развития патологии молочных желез среди гормонов передней доли гипофиза занимает особое место. Он оказывает многообразное действие на ткани молочных желез, стимулируя обменные процессы в их эпителии на протяжении всей жизни женщины. По данным исследований последних лет, у большинства пациенток развитие и прогрессирование мастопатии связано с повышением уровня пролактина. Еще на ранних этапах изучения мастопатии была отмечена связь между развитием доброкачественных заболеваний молочных желез и повышением его уровня, что связано со способностью пролактина стимулировать обменные процессы в тканях молочных желез, увеличивать число рецепторов эстрадиола в молочной железе, повышать местное содержание простагландинов в тканях. Под влиянием избытка простагландинов изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистой стенки, нарушаются гемодинамика и водно-солевые соотношения в тканях железы.

Пролактин совместно с эстрогенами и прогестероном контролирует не только формирование, но и функциональную активность молочной железы, способствует активному росту эпителиальных клеток, особенно в сочетании с прогестероном, повышает чувствительность к наиболее активной фракции эстрогенов эстрадиолу, в связи с чем может способствовать развитию пролиферативных процессов в тканях молочных желез. Вне беременности и лактации патологическое повышение уровня пролактина может явиться причиной напряжения молочных желез, нагрубания, болезненности, увеличения объема. При гиперпролактинемии в молочных железах преобладают инволютивные процессы, степень выраженности которых обуславливается формой заболевания.

При органическом генезе гиперпролактинемии, сопровождающейся аденомой гипофиза, высоким уровнем пролактина (от 2468 до 16000 мМЕ/л), стойкой аменореей, ановуляцией, резким снижением концентрации эстрадиола и прогестерона, наблюдается тотальная инволюция молочных желез. В редких случаях, при самопроизвольном выделении секрета из сосков, в железах развивается гиперплазия железистых структур, напоминающая архитектуру лактирующей молочной железы у женщин после родов.

При умеренно выраженной или так называемой функциональной гиперпролактинемии на фоне относительно невысоких показателей секреции пролактина (от 650 до 2000 мМЕ/л) при сохраненном менструальном цикле или олигоменорее молочные железы в большей степени сохраняют свое строение, чаще с тенденцией к развитию фиброзного компонента. В генезе этих изменений играет роль не столько повышенный уровень секреции пролактина, сколько связанная с этим состоянием гиперэстрогения и прогестерондефицитное состояние, поскольку действие пролактина осуществляется опосредованно через индуцированный им яичниковый стероидогенез.

Таким образом, гиперпролактинемия как самостоятельный фактор и особенно в сочетании с гиперэстрогенией является фактором высокого риска развития заболеваний молочных желез.

Необходимость наблюдения за состоянием молочных желез у женщин с гиперпролактинемией и гиперэстрогенией не исключает контроля за другой группой женщин, в анамнезе которых не выявлены указанные факторы риска, поскольку мастопатия может развиваться у женщин с овуляторным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией. Следовательно, раннее выявление заболеваний молочных желез и разработка методов их профилактики возможны толь-

ко при регулярном обследовании всех женщин независимо от возраста и соматического статуса.

Влияние других гормонов на ткань молочной железы и участие их в патогенезе фиброзно-кистозной болезни

Изучение механизмов действия на клетку и взаимосвязи со специфическими рецепторами позволило раскрыть механизмы эндокринной регуляции молочных желез. В механизме этого процесса участвуют стероидные гормоны (эстрогены и гестагены), гипоталамические, гормон поджелудочной железы (инсулин), а также эпидермальный фактор роста (ЭФР). Вышеописанное объясняется тем, что в тканях молочных желез соответственно этим гормонам обнаружены и специфические рецепторы [2, 3, 9].

Соматотропный гормон гипофиза способствует росту альвеол и протоков молочных желез, оказывая косвенное действие через промежуточный обмен.

Установлено, что человеческий хорионический гонадотропин (ХГ), образующийся во время беременности, оказывает защитное влияние на ткань молочной железы. Он оказывает прямое ингибирующее влияние на эпителий молочной железы, что проявляется подавлением клеточной пролиферации. Опосредованное паракринное влияние человеческого ХГ осуществляется посредством активации синтеза ингибина тканью молочной железы.

У женщин с регулярным менструальным циклом в молочной железе процессы пролиферации и обратного развития циклически сменяют друг друга. Под действием ФСГ и ЛГ в отдельные фазы овариального цикла концентрация прогестерона и эстрогенов достигает максимальных величин. Под воздействием эстрогенов увеличивается содержание жидкости в тканях ввиду увеличения сосудистого русла в молочной железе. Строма подвержена гормональному воздействию в меньшей степени, однако в ней возможны явления гиперплазии под влиянием эстрогенов.

Роль гонадотропных гормонов в генезе патологии молочных желез хорошо прослеживается у больных с первичной гипогонадотропной аменореей. У женщин с первичной гипогонадотропной аменореей низкое содержание гонадотропинов приводит к резкому снижению эстрадиола и прогестерона. У данного контингента женщин с врожденным первичным дефектом развития яичников (дисгенезия гонад) отсутствие реакции недоразвитых половых желез на гонадотропины вызывает компенсаторное повышение секреции ЛГ и ФСГ. В результате у таких женщин молочные железы гипопластичны, иногда асимметричны.

При вторичной гипергонадотропной аменорее отмечается чрезмерная стимуляция яичников гонадотропинами, вследствие чего развивается аменорея, сопровождающаяся тяжелым климактерическим синдромом. Такие состояния наблюдаются в рамках двух нозологических форм — синдрома резистентных яичников (СРЯ) и синдрома истощения яичников (СИЯ). У пациентов с СРЯ в молочных железах сохраняются все структурные элементы, при этом преобладают фиброзная и жировая ткань. На фоне сниженной, но еще сохраненной функции яичников и относительно нормальных уровней стероидов, несмотря на высокие показатели гонадотропинов, сохраняется относительное функционирование молочных желез. В отличие от этого у больных с СИЯ, когда все резервные возможности яичников исчерпаны, о чем свидетельствует резкое снижение стероидогенеза, в молочных железах развивается тотальная жировая трансформация.

Очевидно, что в генезе изменений состояния молочных желез у этих пациенток основная роль принадлежит не только повышенной секреции гонадотропинов, но и связанному с ней нарушению секреции стероидных яичниковых гормонов.

Прямое влияние эстрогенов на рост эпителиальных клеток молочной железы может быть сведено к индукции рецепторов прогестерона, а не прямое — к стимуляции секреции пролактина, индуцирующего образование собственных рецепторов и рецепторов прогестерона.

Следовательно, пролактиновые и прогестероновые рецепторы содержатся в большом количестве на эпителиальных клетках молочных желез. Пролактин сам по себе стимулирует развитие эстрогенных и прогестероновых рецепторов. Под влиянием пролактина в 2–4 раза быстрее происходит рост эпителиальных клеток.

В настоящее время известны три, не исключая друг друга, механизма пролиферативного действия эстрогенов на молочную железу:

- прямая стимуляция клеточной пролиферации за счет взаимодействия эстрадиола, связанного с эстрогенными рецепторами;
- не прямой механизм стимуляции пролиферации за счет индукции синтеза факторов роста, действующих на эпителий молочной железы аутокринно или паракринно;
- стимуляция клеточного роста за счет отрицательной обратной связи, благодаря которой эстрогены нивелируют воздействие ингибирующих факторов роста.

Влияние эстрогенов на клеточную пролиферацию в тканях молочной железы может осуществляться также опосредованно — через факторы роста. Стимулируют пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы и тормозят апоптоз следующие факторы роста и протоонкогены:

- ЭФР;
- инсулиноподобные факторы роста 1-го и 2-го типов (ИПФР-1 и ИПФР-2);
- α -трансформирующий фактор роста (ТФР- α);
- протоонкогены c-fos, c-myc, c-jun.

Стимулятором апоптоза и ингибитором роста эпителиальных клеток молочной железы является β -трансформирующий фактор роста.

Под влиянием прогестерона в лютеиновую фазу происходит отек и набухание внутريدольковой стромы, реактивная трансформация эпителия и миотелия. Именно этим явлением объясняется повышение чувствительности, некоторое нагрубание, увеличение молочных желез до менструации, которое в норме проходит с ее окончанием.

Прогестерон предотвращает развитие пролиферации, обеспечивает дифференцировку эпителия, тормозит митотическую активность эпителиальных клеток, препятствует увеличению проницаемости капилляров, обусловленных эстрогенами, и уменьшает отек соединительнотканной стромы. Недостаточность прогестеронового воздействия приводит к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов молочной железы. В зависимости от дозы и продолжительности воздействия прогестерон может потенциально видоизменять ответ как нормальных, так и опухолевых клеток молочных желез на разных уровнях следующим образом [2, 3, 9]:

- стимулируя активность 17β -гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфаттрансферазы, способствующих постоянной конверсии эстрадиола в менее активный эстрон, с последующим превращением эстрона в неактивный эстрон-сульфат;
- способствуя созреванию и дифференцировке эпителия альвеол, который подвергается дальнейшему клеточному делению;
- регулируя эстрогенные рецепторы в эпителии молочных желез, что проявляется снижением пролиферативной активности клеток, стимулированной эстрогенами;
- способствуя модуляции апоптоза с помощью p53-супрессора опухоли;

- снижая продукцию протоонкогенов (c-fos, c-myc).

Недостаточность прогестеронового воздействия приводит к пролиферации соединительнотканного и эпителиального компонентов молочной железы. У некоторых женщин вследствие подобной пролиферации развивается обструкция протоков при наличии персистирующей секреции в альвеолах. С течением времени дефицит прогестерона приводит к увеличению альвеол и формированию кистозных полостей.

Общепринятым является положение о том, что изменение синтеза и метаболизма эстрогенов и прогестерона имеет фундаментальное значение в возникновении рака молочных желез.

Роль прогестерондефицитных состояний в генезе заболеваний молочных желез особенно выявляется при синдроме поликистозных яичников, для которого характерны стойкая олигоменорея, ановуляция, гирсутизм и бесплодие.

Действие тиреоидных гормонов, основных регуляторов метаболических процессов на уровне ядра клеток, наиболее активно проявляется как непосредственно, так и через рецепторы пролактина в формировании железистого аппарата и стромы молочных желез. Тиреоидные гормоны способствуют развитию лобулярно-альвеолярных структур, разветвлению и удлинению протоков, а также усилению лактозосинтезной активности L-лактальбумина. Под влиянием тиреоидных гормонов в молочной железе регулируется уровень рецепторов ЭФР, который стимулирует процессы пролиферации эпителиальных клеток и тормозит их функциональную дифференцировку. Кроме того, полагают, что тиреоидные гормоны повышают пролактинсвязывающую способность альвеолярных клеток, что способствует пролиферации клеток.

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в морфогенезе и функциональной дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы, влияют на процессы синтеза и метаболизма стероидных гормонов яичников. Эстрадиол в свою очередь стимулирует функцию щитовидной железы, так как повышает чувствительность щитовидной железы к тиреотропному гормону.

В настоящее время считают, что снижение функции щитовидной железы повышает риск развития мастопатии более чем в 3 раза. У женщин с гипотиреозом, развившимся в детородном возрасте, частота нарушений менструальной функции составляет, по данным различных авторов, от 44% до 80% [2, 3, 9]. У трети больных менструальный цикл сохраняется. Однако тесты функциональной диагностики у большинства этих женщин выявляют гормональную недостаточность, варьирующую от недостаточности лютеиновой фазы цикла до ановуляции.

Ингибин влияет на клеточную пролиферацию через активацию гена, контролирующего клеточный апоптоз. Во время беременности молочные железы подвергаются значительным изменениям, в результате которых происходит подготовка к лактации. Эти явления начинаются с самых ранних сроков беременности и заканчиваются в ее конце инициацией образования и секрецией молока. Во время беременности синтез пролактина увеличивается в 10 раз и сопровождается гиперплазией лактотрофов гипофиза. В результате интенсивного деления эпителиальных клеток в железе наблюдается усиленное образование лобуло-альвеолярных структур. Формируется секреторная клетка, способствующая продукции большого количества белков, жиров и углеводов. Индукция этих процессов во время беременности происходит вследствие совместного действия прогестерона, пролактина и эстрогенов.

До настоящего времени нет четких данных о действии гормонов на жировую ткань молочной железы. Известно, что жировая ткань, адипоциты молочной железы являются депо эстрогена, прогестерона и андрогенов. Адипоциты не син-

тезируют половые гормоны, но активно их аккумулируют из плазмы крови. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон.

Андрогены обладают как прямым, так и косвенным действием на ткань молочной железы. В репродуктивный период андрогены в той или иной степени снижают интенсивность циклических изменений, создавая субстрат для формирования гормонозависимого патологического процесса. Следует также отметить, что андрогены надпочечников способны оказывать влияние на гормоночувствительные ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при контакте с соответствующими рецепторами. Нормальная молочная железа не является тканью-мишенью для андрогенов. Однако эти гормоны вызывают регрессию зачатков молочных желез.

Предполагается, что чувствительной к действию тестостерона является мезенхима молочных желез. Но для проявления андрогенного эффекта необходимо присутствие эпителия молочной железы. Наибольшей способностью связывания тестостерона и 5 α -дигидротестостерона обладают клетки мезенхимы, которые тесно связаны с эпителием.

Андрогены способны влиять на гормонально-зависимые ткани как путем периферической конверсии в эстрон, так и при прямом контакте с соответствующими рецепторами, стимулируя пролиферацию ткани молочных желез.

Установлено, что в период половой дифференциации молочной железы последняя развивается по женскому типу только при отсутствии в крови андрогенов. В репродуктивный период, вследствие определенных гормональных изменений в организме женщины, андрогены в той или иной степени снижают интенсивность циклических изменений в тканях молочной железы, создавая основу для формирования в них гормонально-зависимого патологического процесса. При длительно существующем заболевании в молочной железе развивается мастопатия с преобладанием фиброза стромы. Этот процесс происходит на фоне повышенных уровней тестостерона и 17-кетостероидов. Гиперплазия железистых элементов наблюдается редко, лишь при сочетании гиперандрогении с гиперпластическими процессами в матке.

Роль надпочечниковых гормонов (кортизол, кортикостерон, дезоксикортикостерон и альдостерон) в маммогенезе сводится к индукции рецепторов к пролактину, стимуляции роста эпителиальных клеток и протоков. Известно, что и надпочечниковые гормоны могут индуцировать рецепторы пролактина и в синергизме с ним участвуют в стимуляции роста эпителиальных клеток молочных желез.

Инсулин оказывает влияние на молочные железы опосредованно, включаясь в метаболизм, повышает их чувствительность к половым гормонам. Совместно с прогестероном, пролактином и кортикостероидами обуславливает развитие протоков в молочных железах.

Состояния, сопровождающиеся инсулинорезистентностью (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет 2-го типа) и гиперинсулинемия приводят к возрастанию инсулиноподобных факторов роста, что может приводить к стимуляции клеточной пролиферации, в том числе и к фиброзно-кистозной болезни.

Все вышеизложенное свидетельствует о взаимосвязи изменений в молочной железе, в половых органах и других органах эндокринной системы, а также указывает на единство механизмов, вызывающих патологическую перестройку всех органов репродуктивной системы.

Молочная железа является органом-мишенью и находится в прямой зависимости от функционального состояния гипоталамо-гипофизарной и гонадной систем. Это подтверждается тем, что в течение жизни женщины в молочных железах происходят зако-

номерные изменения, корригирующие с возрастными особенностями эндокринного гомеостаза. Следовательно, при дисгормональных заболеваниях молочных желез имеет большое значение состояние эндокринного гомеостаза и биологически активных веществ (катехоламины, простагландины и др.) [9, 10].

Нарушение гормонального и гуморального статусов у женщин может привести к изменению состояния рецепторной системы в молочных железах и развитию в них дисгормональных процессов — мастопатии, масталгии и др.

Особо следует отметить роль биологически активных веществ — аминов (норадреналин, серотонин, гистамин, паратгормон, хориогонин и другие пептиды), вырабатываемых клетками так называемой диффузной эндокринной системы — АПУД-системы. В норме апудоциты обнаруживаются в небольшом количестве во всех органах и тканях. В злокачественных опухолях различной локализации выявлено многократное увеличение их концентрации, что создает условие для гиперсекреции биологически активных веществ в общий кровоток и их воздействия на организм больного в целом.

Простагландины также рассматриваются в качестве причины возникновения мастодинии и масталгии. Под влиянием избытка простагландинов изменяются просвет сосудов желез, проницаемость сосудистой стенки, нарушается гемодинамика и водно-солевой обмен, что приводит к тканевой гипоксии. В связи с этим развиваются симптомы мастодинии.

Опосредованную роль в возникновении мастопатии играют заболевания печени. Как известно, в печени происходит ферментативная инактивация и конъюгация стероидных гормонов. Поддержание постоянного уровня гормонов в циркулирующей крови обусловлено их энтерогепатическим обменом. Выявлено неблагоприятное действие избытка половых гормонов на функцию печени. Заболевания гепатобилиарного комплекса чаще всего инициируют развитие хронической гиперэстрогении вследствие замедленной утилизации эстрогенов в печени. Эти данные подтверждаются большой частотой гиперпластических процессов в молочных железах при заболеваниях печени [10].

Предменструальный синдром (ПМС) — комплекс эмоционально-психических, поведенческих, соматических и когнитивных нарушений, развивающихся во второй половине менструального цикла, нарушающих привычный образ жизни и работоспособность [1–4].

Впервые предменструальный синдром был описан R. Frank в 1931 г., а через десять лет психосексуальные расстройства во время ПМС были описаны Льюисом Греем. Исследования и научные обоснования позволили Всемирной организации здравоохранения включить в классификацию болезней данную патологию.

В гинекологической клинике его частота составляет 50–80% и является заболеванием женщин с регулярным овуляторным менструальным циклом. Пик заболевания приходится на репродуктивный период. Согласно данным литературы за медицинской помощью с жалобами на ПМС обращаются не более 20% пациенток. Многие женщины или вообще не обращаются к врачам или делают это довольно поздно, считая данное состояние нормальным перед наступлением менструации [1–4].

Причины ПМС

Этиология и патогенез ПМС до конца не ясны. Но зато есть выделенные факторы, которые будут способствовать рассматриваемому явлению. К таковым относятся:

- наследственность;
- психовегетативные нарушения, связанные с нейроэндокринными изменениями в пубертатном (нервная анорексия или булимия) и послеродовом (депрессия) периоде;

- вирусные инфекции;
- частые смены климатических зон (отдых «из зимы в лето»);
- стрессовые ситуации, снижение уровня серотонина;
- ожирение;
- инсулинорезистентность;
- прием алкоголя;
- дефицит кальция, магния;
- дефицит витамина B₆;
- нарушение водно-солевого обмена;
- погрешности в диете (злоупотребление соленой, жирной, острой пищей, кофе) [1–4, 7].

Предменструальный синдром можно с уверенностью назвать «состоянием-загадкой». Перечень патологических симптомов при ПМС велик, а проявления индивидуальны. Двух пациенток с совершенно идентичными проявлениями данного синдрома не существует. Выраженность клинических проявлений ПМС также неоднозначна.

От чего же это зависит? Большинство из вышеперечисленных факторов риска приводят к нарастанию эндогенной интоксикации, оксидативного стресса и системному воспалению. Изменение баланса оксидантной-антиоксидантной системы на системном и локальном уровне приводит к нарушениям функций женской репродуктивной системы [5, 6, 8].

Если у женщины сбалансирован рацион питания, в хорошем состоянии печень, предменструальный синдром не развивается. Предменструальный синдром просто не может развиваться, т.к. обменные процессы в организме такой женщины под надежным контролем. Хорошая работа печени обеспечивает поддержание состава крови, активно влияет на обмен гормонов.

Почему основные изменения при предменструальном синдроме возникают со стороны мозга?

Мозг — главный анализатор состава крови и главный потребитель питательных веществ в организме. Поэтому основные изменения наблюдаются именно со стороны центральной нервной системы. У женщины резко изменяется настроение, она в буквальном смысле начинает искать пятый угол. И со временем женский предменструальный синдром переносится на ее ближайшее окружение. В попытке обеспечить мозг всем необходимым резко изменяются пищевые пристрастия. Женщина начинает «поедать» все, что попадает на глаза. Чаще всего в организм попадают углеводы. Многим при ПМС помогает главный энерготоник для женщин — шоколад. Но они не решают проблемы. Т.е. запуская углеводный путь энергообеспечения мозга, пациентки вызывают в еще более значительной степени дефицит витаминов группы В. И патологический круг замыкается.

Если характерные для ПМС симптомы не исчезают и после месячных, появляются в середине менструального цикла, то это повод обратиться за помощью к терапевту и психиатру.

Чтобы не ошибиться в диагностике, стоит завести себе дневник, в котором нужно фиксировать все изменения в здоровье, патологические проявления согласно датам наступления — так можно будет определить цикличность появления симптомов. Оптимальный вариант — обратиться сразу к специалистам для проведения точной диагностики.

Симптомы и признаки ПМС

Принято классифицировать симптомы ПМС по группам:

1. Вегетососудистые нарушения — будут присутствовать головкружения, внезапные «скачки» артериального давления, головные боли, тошнота и редкая рвота, боли в области сердца, учащенное сердцебиение.

2. Нервно-психические нарушения — характеризуются повышенной раздражительностью, плаксивостью, депрессией и немотивированной агрессией.

3. Обменно-эндокринные нарушения — отмечаются повышение температуры тела и озноб, периферийные отеки, сильная жажда, одышка, нарушения в работе пищеварительной системы (метеоризм, диарея или запор), снижение памяти.

Кроме этого, предменструальный синдром у женщины может проявиться и в различных формах:

- **Нейропсихическая.** При такой форме рассматриваемое состояние будет проявляться нарушениями в психической и эмоциональной сфере. Например, будут присутствовать нарушения сна, резкая смена настроения, вспыльчивость и немотивированная раздражительность, агрессия. В некоторых случаях у женщины, наоборот, появляется апатия к окружающему миру, вялость, депрессия, панические атаки, непреодолимое чувство страха и тревожности.

- **Отечная.** У женщины будут отмечаться отеки верхних и/или нижних конечностей, повышенная жажда, увеличение веса, спонтанные боли в суставах, зуд кожной поверхности, снижение количества выделяемой мочи.

При отечной форме предменструального синдрома обязательно будут присутствовать симптомы нарушения работы пищеварительной системы — могут быть запоры или диарея, повышенное газообразование.

- **Кризовая.** При развитии такой формы ПМС у женщин обычно диагностируются заболевания разной степени тяжести почек, органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. А проявляться рассматриваемый синдром будет болями в сердце, «скачками» артериального давления, приступами учащенного сердцебиения и чувства страха/паники, учащенным мочеиспусканием.

- **Цефалгическая.** Обязательно при диагностировании этой формы предменструального синдрома будут выявлены у женщины в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония.

Цефалгическая форма ПМС проявляется болями в области сердца, мигренью, повышенной чувствительностью к ранее привычным ароматам и звукам, тошнотой и рвотой.

Одним из наиболее распространенных симптомов ПМС является мастодиния (этот термин впервые применил Бильрот в 1880 г.) — субъективно неприятные ощущения в области молочной железы, ощущение отека, нагрубания и болезненности, повышенная чувствительность при прикосновении. Синдром мастодинии встречается как одно из проявлений предменструального синдрома, но может быть и признаком патологических процессов в молочных железах, беременности, невроза. До 50% женщин ежемесячно отмечают симптомы мастодинии, вызывающей психологический и физический дискомфорт, нарушение работоспособности и личных отношений, снижения качества жизни [1, 2, 3, 10].

Многие женщины пытаются решить проблему предменструального синдрома самостоятельно — они употребляют какие-то успокоительные, обезболивающие, оформляют больничный лист, чтобы избежать проблем на работе, стараются меньше общаться с родственниками и друзьями. А ведь современная медицина предлагает каждой женщине четкие меры для облегчения самочувствия при рассматриваемом синдроме. Нужно всего лишь обратиться за помощью к гинекологу, а он, в тандеме с другими узкими специалистами, подберет эффективное лечение ПМС.

Врачи подбирают симптоматическое лечение, поэтому сначала женщина будет полностью обследована, опрошена —

нужно четко понимать, как проявляется предменструальный синдром у конкретной пациентки.

Для лечения и предупреждения предменструального синдрома я бы рекомендовал провести комплексное восстановление работы организма женщины. Т. к. такая функциональная нагрузка, как физиологическое изменение уровня гормонов в организме женщины и развитие на этом фоне ПМС, указывает на определенный уровень нездоровья вне зависимости от возраста женщины и требует не просто заместительной терапии, а комплексного, системного подхода к решению проблемы предменструального синдрома.

Существует ряд мер, которые помогут женщине облегчить свое состояние, снизить интенсивность проявлений предменструального цикла. Рекомендовано проводить системную детоксикацию организма:

- Адекватная защита организма человека от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Применяются препараты с антиоксидантной активностью.
- Нормализация функций пяти выделительных систем для регулярного самоочищения организма.
- Сбалансированное полноценное питание, прием витаминов и микронутриентов. Женщина должна ограничить употребление кофе, шоколада, отказаться от алкогольных напитков. Необходимо сократить количество употребляемой жирной пищи, но увеличить количество продуктов в рационе с высоким содержанием клетчатки.
- Рациональное движение. Гиподинамия признана всеми врачами, как прямой путь к ПМС. Не стоит сразу же ставить олимпийские рекорды — достаточно будет больше ходить пешком, делать зарядку, посещать бассейн, ходить в тренажерный зал, то есть выбрать занятия «по душе». Регулярные занятия физической культурой повышают уровень эндорфинов, а это способствует избавлению от депрессии и бессонницы.

Предменструальный синдром — это не капризы и не «блажь» женщины, а достаточно серьезное нарушение здоровья. И относиться к ПМС нужно серьезно — в некоторых случаях игнорирование симптомов рассматриваемого явления может привести к проблемам в психоэмоциональном плане. Только не нужно пытаться самостоятельно облегчить свое состояние — каждая женщина с предменструальным синдромом должна пройти обследование и получить грамотные рекомендации от специалиста. ■

Литература

1. Сасунова Р.А., Межевятинова Е.А. Предменструальный синдром // Гинекология. 2010; 6 (12); 34–38.
2. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 512.
3. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 1136.
4. Балан В.Е., Ильина Л.М. Предменструальный синдром // Лечащий Врач. 2008; № 3; с. 55–59.
5. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Федорова Т.А., Лантвева Н.В. Роль генетических факторов, системы детоксикации и оксидативного стресса при эндометриозе и бесплодии // Вестник РАМН. 2013, № 8, с. 14–19.
6. Бурлев В.А., Ледина А.В., Ильасова Н.А. Флавоноиды: значение антиоксидантных и антиангиогенных свойств в гинекологии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2010. № 1. С. 24–31.
7. Ледина А.В., Акимкин В.Г., Прилепская В.Н. Исторические, эпидемиологические аспекты и факторы риска развития предменструального синдрома // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 4. С. 33–38.
8. Duvan C. I., Cumaoglu A., Turhan N. O., Karasu C., Kafali H. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome // Arch. Gynecol. Obstet. 2011; 283 (2): 299–304.
9. Чечулина О.В. Заболевания молочных желез как фактор нарушения репродуктивной функции женщин // Практическая медицина. 2012, 9 (65), с. 37–41.
10. Мустафин Ч.Н. Предменструальный синдром и мастопатия // Лечащий Врач. 2016; № 6, с. 16–19.

Менопаузальная гормональная терапия при отдельных заболеваниях терапевтического профиля

И. В. Мадянов*,¹, доктор медицинских наук, профессор
Т. С. Мадянова**

* ГАУ ДПО ИУВ МЗ ЧР, Чебоксары

** ООО МЦ «Айболит М», Чебоксары

Резюме. В статье представлены современные подходы к применению менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при отдельных заболеваниях терапевтического профиля. Показано, что при рациональном подборе МГТ она может успешно использоваться практически при всех заболеваниях терапевтического профиля.

Ключевые слова: заболевания терапевтического профиля, менопаузальная гормональная терапия, перименопауза, постменопауза, терапевт.

Abstract. The article presents modern approaches to the use of menopausal hormone therapy (MHT) in certain diseases of therapeutic profile. It is shown that, in rational choice of MHT, it can be successfully used almost in all diseases of therapeutic profile.

Keywords: diseases of therapeutic profile, menopausal hormonal therapy, perimenopause, post-menopause, physician.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является действенной мерой сохранения здоровья женщин зрелого возраста [1, 2]. Решение о проведении МГТ должно приниматься хорошо информированной женщиной при участии гинеколога и других специалистов, среди которых важная роль отводится терапевту [3].

К моменту начала перименопаузы женщина может иметь хронические заболевания, и возрастная гормональная перестройка способна отразиться на их течении, а также спровоцировать манифестацию новых патологий. Сведения относительно влияния МГТ на течение внутренних болезней носят разрозненный характер и не всегда доступны терапевтам и врачам общей практики. Для того чтобы в какой-то мере восполнить этот пробел, мы сочли целесообразным осветить данные литературы касательно применения МГТ при отдельных заболеваниях терапевтического профиля.

МГТ и остеопороз

Постменопаузальный остеопороз (ОП) — одно из немногих заболеваний, при котором благотворное влияние МГТ неоспоримо [3]. В возрасте 50–60 лет,

или в течение 10 лет после наступления менопаузы («терапевтическое окно»), преимущества МГТ с наибольшей вероятностью перевешивают какой-либо риск, а потому МГТ в этих временных рамках может рассматриваться в качестве терапии первой линии ОП [4]. МГТ снижает частоту всех видов переломов, включая переломы позвонков и бедра, причем даже у женщин, не имеющих высокого риска переломов [5]. Несмотря на то, что эффективность МГТ тем выше, чем ближе ее старт к срокам начала менопаузы, она способна предотвращать переломы в любом возрасте, то есть и в более старших группах [6]. Однако в возрасте 60–70 лет серьезно возрастают риски, связанные с МГТ [7].

МГТ и остеоартроз

В менопаузальном периоде существенно возрастает частота развития остеоартроза (ОА), а само заболевание характеризуется менее благоприятным клиническим течением [8]. Экспериментальные [9] и клинические [10] данные указывают на наличие у эстрогенов четкого и многопланового хондропротективного эффекта [11]. Назначение эстроген-гестагенной МГТ женщинам с ОА приводит к купированию или снижению болевого синдрома, замедлению прогрессирования заболевания [11, 12]. Причем этот эффект более отчетлив для коленных суставов, чем тазобедренных [12]. Убедительным

свидетельством позитивного влияния МГТ на течение ОА являются данные крупного эпидемиологического исследования, показавшие снижение на 45% операций на суставах у женщин, принимавших МГТ [13].

МГТ и ревматоидный артрит

Распространенность ревматоидного артрита (РА), также как и ОА, повышается в постменопаузе, однако влияние МГТ на его течение не столь однозначно [14, 15]. Несмотря на то, что пока не получено достоверных сведений о позитивном влиянии МГТ на течение РА, существует устойчивое мнение, что применение этого лечения при данном заболевании вполне оправдано. Указывается, что МГТ не только предотвращает снижение минеральной плотности костей, но и улучшает при РА трофику мышц, связочного аппарата, деятельность центральной нервной системы, что приводит к повышению скорости психомоторных реакций, нормализации центральной интеграции поступающих извне сенсорных импульсов (улучшается координация движений, снижается риск падений) и нормализации общего самочувствия пациенток [15].

МГТ и системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) и средства, используемые для ее тера-

¹ Контактная информация:
igo-madyanov@yandex.ru

пии (глюкокортикоиды, циклофосфамид и др.), могут обусловить раннюю менопаузу [16], что в сочетании с множественностью других факторов делает женщину с СКВ особо подверженной ОП [16, 17]. В этих условиях назначение МГТ выглядит, казалось бы, оправданным [18]. Однако следует учитывать, что МГТ при СКВ может увеличить сердечно-сосудистые риски и вероятность венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Поэтому МГТ, особенно пероральные эстрогены, не следует назначать женщинам с активной стадией болезни и при наличии антифосфолипидных антител. МГТ рекомендуется использовать только у пациенток вне активной стадии болезни, а чтобы снизить ее влияние на свертываемость крови, эстрогенный компонент МГТ рекомендуется вводить трансдермально [14].

МГТ и хроническая обструктивная болезнь легких

Указывается, что у женщин с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в пре- и менопаузальном периодах обострение заболевания длится дольше и протекает тяжелее, чем у женщин вне менопаузы. С менопаузой связано ухудшение мукоцилиарного клиренса, мукостаз в бронхах, угнетение клеточного и гуморального иммунитета, способствующее колонизации дыхательных путей микроорганизмами [19]. МГТ в этих случаях обеспечивает улучшение течения ХОБЛ. Показано, что комбинированная МГТ, включающая эстрадиол-17 β (Э17 β) 2 мг и дидрогестерон 10 мг, у женщин с ХОБЛ в сочетании с сахарным диабетом (СД) снижает содержание провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и в сыворотке крови. МГТ оказывает благоприятное влияние на адаптивный иммунитет за счет нормализации иммуноглобулинов разных классов [20].

МГТ и бронхиальная астма

Несмотря на большое количество исследований, не совсем ясно, почему бронхиальная астма (БА) возникает чаще у женщин и в чем причина такого феномена, как «поздняя БА» [21]. Менопаузальная БА часто характеризуется более тяжелым течением и плохим ответом на лечение [22, 23].

Считается, что эстрогены (особенно синтетические) способны ухудшить течение БА [24, 25], тогда как комбинированная МГТ с включением в схему прогестагенов риск БА не повышает [26]. Поэтому при БА рекомендуется

применять натуральные эстрогены с обязательной комбинацией их с прогестагенами. Как показано на примере использования у женщин с БА комбинации Э17 β + дидрогестерон, такой подход вполне оправдан. МГТ в этом режиме не только хорошо переносится, но и способствует предупреждению обострений БА, уменьшению дозы ингаляционных и системных глюкокортикостероидов [27].

МГТ и патология печени

К абсолютным противопоказаниям МГТ относятся острые гепатиты и опухоли печени [1]. Что касается хронических заболеваний печени, то под контролем показателей ее функции МГТ при них считается вполне допустимой [28].

Из всех патогенетических типов повреждений печени (цитолитический, холестатический, фибротический и сосудистый) для МГТ более характерен холестатический. Считают, что холестаз в большей мере провоцирует эстрогенный компонент МГТ, принимаемый перорально [29]. С другой стороны, при вирусном гепатите С тот же эстрогенный компонент оказывает антифибротическое действие, а потому применение МГТ при этой патологии может оказать позитивный эффект [30, 31].

Холестаз возникает не у всех женщин, и его можно избежать. В частности, путем параллельного назначения с МГТ препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Показано, что «подключение» к циклической МГТ препарата УДХК (в дозе 8 мг/кг массы тела) не только предотвращает отрицательное влияние гормональных средств на печень, но и дает женщинам, получавшим такую схему лечения в течение года, дополнительные преимущества. Комбинированное применение МГТ и УДХК приводило к выраженной положительной динамике в липидном спектре, нормализации печеночных показателей, включая УЗИ-параметры, обеспечивало устойчивую тенденцию к снижению массы тела и, как результат, значимое улучшение основных шкал, характеризующих качество жизни [32].

При прочих равных условиях назначение парентеральных форм препаратов (особенно эстрогенного компонента), несомненно, более предпочтительно для печени, чем пероральный прием [33]. В этих случаях удается избежать эффекта «первичного прохождения» через печень [14] и, следовательно, уменьшить эстрогенную «нагрузку» на гепатоциты [34].

МГТ и желчекаменная болезнь

При назначении МГТ врачи должны помнить об увеличении риска развития у женщин желчекаменной болезни (ЖКБ) [35, 36]. Согласно данным ведущих отечественных гастроэнтерологов, ее применение увеличивает риск развития ЖКБ в 3,7 раза [37]. Важно подчеркнуть, что риск ЖКБ ощутимо ниже при трансдермальном способе использования эстрогенного компонента МГТ [14].

В настоящее время показания к медикаментозной или хирургической профилактике камнеобразования в период МГТ отсутствуют [35], а сама ЖКБ является относительным, а не абсолютным противопоказанием для ее проведения [1].

МГТ и заболевания кишечника

Биодоступность компонентов МГТ при пероральном приеме во многом зависит от их абсорбции в тонкой кишке и первичного метаболизма в слизистой оболочке кишечника [28]. При заболеваниях кишечника возможно неполное всасывание препарата, а потому для достижения клинического эффекта могут потребоваться более высокие дозы. Пациентки иногда могут не отвечать на пероральную МГТ [38]. В таких случаях более предпочтительным считается трансдермальный путь введения препаратов МГТ, в частности при болезни Крона [14].

МГТ и артериальная гипертензия

Эстрогены вызывают вазодилатацию и снижение артериального давления (АД) посредством влияния на синтез оксида азота, а также стимулируя открытие кальциевых каналов в клеточных мембранах гладкомышечных клеток сосудов [39, 40]. Кроме того, эстрогены являются естественными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [41], их снижение способствует повышению тонуса симпатической нервной системы [42].

Дефицит эндогенного прогестерона также вносит свой вклад в формирование артериальной гипертензии (АГ). Прогестерон обладает свойством снижать тонус артериол, уменьшать реабсорбцию ионов натрия в почках, блокировать медленные кальциевые каналы [41]. Прогестерон рассматривают в качестве естественного антагониста альдостерона, который обладает высоким сродством к минералокортикоидным рецепторам, широко представленным в жировой ткани [43].

Имеется положительный опыт использования при АГ комбинации Э17 β 1 мг и дидрогестерона 10 мг в циклическом

режиме [44] и комбинации Э17β 1 мг и дроспиренона 2 мг в непрерывном режиме [42, 45, 46].

Учитывая, что пероральный прием эстрогенов иногда способен за счет первичного пассажа через печень активировать ренин-ангиотензивную систему, этот способ доставки эстрогенов не рекомендуется использовать у женщин с АД выше 170/100 мм рт. ст. В таких случаях отдается предпочтение трансдермальным формам эстрогенов [1]. Этот способ более безопасен и весьма при этом эффективен. В частности, результаты суточного мониторинга АД в рандомизированном двойном слепом исследовании убедительно показали, что трансдермальный эстрадиол снижает уровень систолического и диастолического АД и способствует восстановлению нормальной амплитуды циркадного ритма АД у женщин с умеренной АГ [47].

МГТ и ишемическая болезнь сердца

МГТ способна устранять возникающие в менопаузальном переходе обменные и вегетативные сдвиги и корректировать начинающиеся изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [48]. С помощью скинтиграфических методов показано, что МГТ улучшает микроциркуляцию и метаболизм миокарда [49].

Доказано, что терапия эстрогенами может оказывать кардиопротективное действие, если она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы [50], и может причинять вред, если она начата более чем через 10 лет после менопаузы [51]. Поэтому не рекомендуется с целью первичной профилактики ишемической болезни сердца начинать МГТ в возрасте старше 60 лет [2]. При комбинированной терапии (эстрогены + прогестагены) в сравнении с монотерапией эстрогенами кардиопротективные эффекты выглядят скромнее, но демонстрируют сходную тенденцию [1].

Считается, что вклад МГТ в снижение смертности у женщин существенно выше, чем применение гиполипидемических средств и ацетилсалициловой кислоты [43].

МГТ и инфекции мочевых путей

Одной из причин инфекций мочевых путей (ИМП) у женщин в пре- и постменопаузе является дефицит эстрогенов и связанная с ним урогенитальная атрофия [52], проявления которой принято объединять в генитоуринарный мено-

паузальный синдром (ГУМС) [1]. ГУМС такой же характерный признак климакса, как и приливы жара [53]. Разница состоит в том, что приливы со временем могут постепенно исчезнуть, тогда как проявления ГУМС без лечения неуклонно прогрессируют [54].

Применению локальных эстрогенов отводят ведущую роль в профилактике рецидивирующей ИМП у женщин в постменопаузе [55]. Эстрогены обеспечивают снижение pH влагалища, тем самым способствуя нормализации микрофлоры, и предотвращают рецидивы ИМП [56]. Рекомендуется использовать вагинальные эстрогены столь продолжительно, сколько это будет необходимо для снижения симптомов, поскольку они крайне редко вызывают неблагоприятные эффекты [55]. Причем препараты эстриола можно назначать и в возрасте старше 60 лет [1].

МГТ и патология щитовидной железы

Патология щитовидной железы (ЩЖ) — одна из самых частых у женщин в пери- и постменопаузе [57], и нарушение ее функции ассоциировано с клинически менее благоприятным течением климакса [58–60].

Однако ни нарушения функции, ни наличие узлов в ЩЖ не являются противопоказанием к назначению МГТ. Все определяется конкретной клинической ситуацией.

При гипотиреозе необходимо учитывать, что терапия эстрогенами способствует увеличению содержания тироксинсвязывающего глобулина и уменьшению концентрации свободных фракций тиреоидных гормонов, а потому МГТ может привести к декомпенсации гипотиреоза и потребовать коррекции дозы L-тироксина в сторону увеличения [14]. При тиреотоксикозе МГТ может проводиться при легкой и средней тяжести заболевания, но после достижения эутиреоза. При хирургическом лечении тиреотоксических зобов МГТ может назначаться после операции [60].

Имеющиеся данные литературы дают основания считать, что у женщин с эутиреоидным узловым зобом ни монотерапия эстрогенами [61], ни комбинированная МГТ (Э17β 1 мг + дроспиренон 2 мг) [62] не оказывают отрицательного влияния на ЩЖ. Вместе с тем МГТ в этих случаях может способствовать повышению минеральной плотности костной ткани как в трабекулярных, так и в кортикальных костных структу-

рах [63], что весьма актуально для женщин с патологией ЩЖ.

МГТ и сахарный диабет

В настоящее время СД не является противопоказанием к МГТ, а общие рекомендации к использованию МГТ у данной категории женщин не отличаются от таковых для здоровых сверстниц [64]. Перед началом МГТ необходимо добиваться достижения компенсации СД, в противном случае можно нивелировать положительное влияние этой терапии, в том числе эстрогенов, на сердечно-сосудистую систему [65].

При СД чаще, чем обычно, возникает необходимость прибегать вместо перорального к трансдермальному способу доставки эстрогенов (для минимизации рисков), а также к более активному использованию местных (интравагинальных) форм эстрогенов [60].

Другой особенностью МГТ у больных СД является необходимость тщательного выбора прогестагенного компонента. Предпочтение отдается метаболитически нейтральным прогестагенам — микронизированному прогестерону, дидрогестерону, дроспиренону, тогда как другие прогестагены, обладая остаточными андрогенными и/или глюкокортикоидными эффектами, могут противодействовать повышению холестерина липопротеидов высокой плотности и усугублять инсулинорезистентность [1].

МГТ и ожирение

В последние годы получены доказательства того, что МГТ не только не провоцирует дополнительный набор массы тела, но даже способна его предотвращать [66]. Накопление абдоминальной жировой массы в менопаузальном периоде ослабляется на фоне терапии эстрогенами, при этом уменьшается общая жировая масса, улучшается чувствительность к инсулину и снижается частота развития СД 2 типа [2]. Как и у больных СД 2 типа, при ожирении (ОЖ) предпочтение отдается трансдермальным формам эстрогенов [67]. Этот способ введения эстрогенов предотвращает повышение уровней в крови триглицеридов и С-реактивного белка, а также способствует снижению инсулинорезистентности [68].

При ОЖ нежелательно назначать препараты с остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью [64], предпочтение также, как и при СД 2 типа, отдается метаболитически нейтральным прогестагенам — дидрогестерону, микронизированному прогестеро-

ну и дроспиренону [64, 65]. Включение последнего в комбинированную МГТ при ОЖ выглядит особенно привлекательным из-за наличия у дроспиренона четкого антиминералокортикоидного эффекта [1], способствующего снижению АД и выраженности абдоминального ОЖ [69]. Длительное (от 4,8 до 5,7 года) включение этого прогестагена в непрерывную комбинированную (Э17β 1 мг + дроспиренон 2 мг) МГТ у женщин с ранней постменопаузой наряду с уменьшением выраженности абдоминального ОЖ способствовало улучшению углеводного обмена, снижению инсулинорезистентности и вероятности новых случаев СД 2 типа [70].

МГТ пациенткам с индексом массы тела более 40 кг/м² не проводится до тех пор, пока масса тела не будет снижена на 10% от исходной [64]. Однако, как показывает наш клинический опыт, эта категория женщин далеко не всегда проявляет достаточных усилий по соблюдению диеты и других рекомендаций врача и, в большей части, относится к категории так называемых «едоков-демагогов» [143], что ограничивает применение у них МГТ.

Заключение

Таким образом, при рациональном подборе МГТ может успешно использоваться практически при всех заболеваниях терапевтического профиля. При этом важно придерживаться международных [2] и отечественных [1] ключевых документов, регламентирующих проведение МГТ у женщин зрелого возраста. ■

Литература

1. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 02.10.2015 г. № 15–4/10/2–5804.
2. Baber R. J., Panay N., Fenton A. and the IMS Writing Group. NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric*. 2016; 19 (2): 109–150.
3. Мадянов И. В., Мадянова Т. С. Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт? // *Лечащий Врач*. 2017; 3: 44–47.
4. De Villiers T. J., Gass M. L. S., Haines C. J. et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *Climacteric*. 2013; 16: 203–204.
5. Rossouw J. E., Anderson G. L., Prentice R. L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA*. 2002; 288: 321–323.
6. Manson J. E., Chlebowski R. T., Stefanick M. L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials // *JAMA*. 2013; 310: 1353–1368.
7. De Villiers T. J., Stevenson J. C. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention // *Climacteric*. 2012; 15: 263–266.
8. Welton A. J., Vickers M. R., Kim J. et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial // *BMJ*. 2008; 337: 550–553.
9. Karsdal M. A., Bay-Jensen A. C., Henriksen K., Christiansen C. The pathogenesis of osteoarthritis involves bone, cartilage and synovial inflammation: may estrogen be a magic bullet? // *Menopause Int*. 2012; 18: 139–146.
10. Christgau S., Tanko L. B., Cloos P. A. et al. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen-receptor modulator (SERM) // *Menopause*. 2004; 11: 508–518.
11. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. Сметник В. П., Ильиной Л. М. Ярославль: Литера, 2010. 221 с.
12. Кузнецова Л. В., Павловская Е. А., Зазерская И. Е. Влияние эстроген-гестагенной терапии на клинические проявления суставного синдрома у женщин в климактерическом периоде // *Фарматека*. 2016; 3: 57–61.
13. Cirillo D. J., Wallace R. B., Wu L., Yood R. A. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative // *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 3194–2004.
14. Риз М. и др. Менопауза / Пер. с англ. под ред. В. П. Сметник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 240 с.
15. Ильина Л. М. Артриты в климактерии (влияние заместительной гормональной терапии) // *Гинекология*. 2003; 2: 79–81.
16. Середавкина Н. В., Решетняк Т. М. Остеопороз при системной красной волчанке // *Современная ревматология*. 2009; 4: 59–66.
17. Шкуирева С. Ю., Лесняк О. М., Зоткин Е. Г. Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщины в постменопаузе с системной красной волчанкой // *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (1): 26–31.
18. Sen D., Keen R. W. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevention and treatment // *Lupus*. 2001; 10: 227–232.
19. Газизова Г., Ибрагимова Л., Камилев Ф. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин в пре- и менопаузе // *Врач*. 2012; 11: 73–75.
20. Попкова А. С., Черкашина А. В., Чачиашвили М. В., Сметнева Н. С. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета II и ХОБЛ в период менопаузального перехода // *Аллергология и иммунология*. 2016; 4: 242–245.
21. Трофимов В. И., Баркова А. В. Бронхиальная астма у женщин в разные возрастные периоды // *Практическая пульмонология*. 2017; 1: 3–6.
22. Balzano G., Fuschillo S., De Angelis E., Gaudiosi C., Mancini A., Caputi M. Persistent airway inflammation and high exacerbation rate in asthma that starts at menopause // *Monaldi Arch Chest Dis*. 2007; 67 (3): 135–141.
23. Foshino Barbaro M. P., Costa V. R., Resta O., Prato R., Spanevello A., Palladino G. P., Martinelli D., Carpagnano G. E. Menopausal asthma: a new biological phenotype? // *Allergy*. 2010; 65 (10): 1306–1312.
24. James A. L., Knimman M. W., Divitini M. L., Hui J., Hunter M., Palmer L. J., Maier G., Musk A. W. Changes in the prevalence of asthma in adults since 1966: the Busselton health study // *Eur Respir J*. 2010; 35 (2): 273–278.
25. Lange P., Parner J., Prescott E., Ulrik C. S., Vestbo J. Exogenous female sex steroid hormones and risk of asthma and asthma-like symptoms: a cross sectional study of the general population // *Thorax*. 2001; 56 (8): 613–616.
26. Romieu I., Fabre A., Fournier A., Kauffmann F., Varraso R., Mesrine S., Leynaert B., Clavel-Chapelon F. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3 N cohort // *Thorax*. 2010; 65 (4): 292–297.
27. Баширова С. Б., Абуева П. М., Гаджиева М. И., Давудова Д. М., Надирова З. А., Ханова Э. А. Применение фемостона в комплексной терапии у женщин с бронхиальной астмой в менопаузальном периоде // *Вестник новых медицинских технологий*. 2008; 15 (4): 42–44.
28. Успенская Ю. Б., Кузнецова И. В. Гормоны и фитогормоны: польза и риск для печени // *Гинекология*. 2014; 1: 35–40.
29. Маслова А. С. Медикаментозные поражения печени при лечении нарушений репродуктивной функции у женщин // *Світ медицини та біології*. 2015; 3 (51): 136–142.
30. Di Martino V., Lebray P., Myers R. P. et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure // *Hepatology*. 2004; 40 (6): 1426–1433.
31. Codes L., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy // *Gut*. 2007; 56: 390–395.
32. Гаврилова Н. П., Селиверстов П. В., Татарова Н. А., Радченко В. Г. Подходы к терапии пациенток с климактерическими расстройствами, осложненными менопаузальным метаболическим синдромом с холестазом // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 108 (8): 34–40.
33. Радзинский В. Е., Еремичев Р. Ю. ЗГТ и экстрагенитальные заболевания. Доказанное к 2013 году // *Медицинский совет*. 2013; 8: 20–21.
34. Успенская Ю. Б. Гепатопротекция в гинекологической практике // *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 5: 70–76.
35. EASL Clinical Practice Guidelines on the

- prevention, diagnosis and treatment of gallstones // Journal of Hepatology. 2016; 65: 146–181.
36. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // Cochrane Database Syst Rev. 2012; 7: CD004143/
37. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Баранская Е. К., Ослобыстин А. В., Шульпекова Ю. О., Трухманов А. С., Шентулин А. А., Лапина Т. Л. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2016; 26 (3): 64–80.
38. Прилепская В. Н. Климактерический синдром: инновации в менопаузальной терапии // РМЖ. 2017; 2: 105–108.
39. Mottillo S., Filion K. B., Genest J., Joseph L. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 56 (14): 1113–1132.
40. Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (2): 191–196.
41. Чазова И. Е., Сметник В. П., Балан В. Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и в постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // Практическая медицина. 2009; 2: 5–18.
42. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Ячинская Т. В., Ковалева Т. Д. Менопаузальная гормональная терапия или негормональное лечение: рациональный выбор // Гинекология. 2015; 3: 94–39.
43. Мышка В. Б. Женское сердце. М.: Формат печати, 2012. 190 с.
44. Субханкулова А. Ф., Волчкова Н. С. Роль менопаузальной гормонотерапии в лечении артериальной гипертензии. В кн.: Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема. Сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса. 2017. С. 52.
45. White W. B., Hanes V., Chauhan V., Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17 b-estradiol, in postmenopausal women with hypertension // Hypertension. 2006; 48: 246–253.
46. Толстов С. Н., Салов И. А., Ребров А. П. Кардиометаболические факторы риска у женщин климактерического периода, возможности коррекции выявленных нарушений // Дневник казанской школы. 2017; 2 (16): 25–32.
47. Mercurio G., Zoncu S., Piano D., Pilia I., Lao A., Melis G. B., Cherchi A. Estradiol-17 β reduces blood pressure and restores the normal amplitude of the circadian blood pressure rhythm in postmenopausal hypertension // Am. J. Hypertens. 1998; 11 (8, Pt1): 909–913.
48. Лесная О. А., Стуров Н. В., Выхристюк Ю. В. Персоналифицированная медицина: в фокусе внимания сердечно-сосудистая патология у женщин в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе // Трудный пациент. 2017; 1–2: 30–34.
49. Попкова А. М., Кайсина О. В., Годулян А. В., Дудаев В. А., Попков С. А., Дворников В. Е. Современные аспекты применения заместительной гормональной терапии при коррекции сердечно-сосудистой системы у женщины с климактерическим синдромом // Вестник РУДН. 2008; 4: 63–66.
50. Christgau S., Tanko L. B., Cloos P. A. et al. Suppression of elevated cartilage turnover in postmenopausal women and in ovariectomized rats by estrogen and a selective estrogen-receptor modulator (SERM) // Menopause. 2004; 11: 508–518.
51. Cirillo D. J., Wallace R. B., Wu L., Yood R. A. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative // Arthritis Rheum. 2006; 54: 3194–2004.
52. Митюшкина Т. А. Проблемы инфекций мочевыводящих путей у женщин (обзор литературы) // Гинекология. 2002; 4: 196–198.
53. Балан В. Е., Ковалева Л. А. Комплексное лечение урогенитальной атрофии и рецидивирующих инфекций мочевых путей в постменопаузе // Эффективная фармакотерапия. 2013; 18: 48–52.
54. Балан В. Е., Ковалева Л. А., Тихомирова Е. В. Генитоуринарный синдром в климактерии. Возможности терапии // Медицинский алфавит. 2016; 17 (280): 31–35.
55. Горбунова Е. А., Аполихина И. А. Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитоуринарного синдрома // Эффективная фармакотерапия. 2015; 36: 32–38.
56. Кузнецова И. В., Покуль Л. В., Бурчаков Д. И., Буракова М. Н., Бершвили М. В., Чугунова Н. А. Терапия и профилактика нарушений здоровья у женщин старше 40 лет: учеб. Пособие. М.: ИндексМед Медиа, 2017.
57. Дерябина Е. Г., Башмакова Н. В. Распространенность и структура тиреопатий после естественной и хирургической менопаузы у женщин 45–55 лет в регионе с легким дефицитом йода // Уральский медицинский журнал. 2008; 12: 24–27.
58. Беркетова Т. Ю., Рагозин А. К. Особенности пери- и постменопаузы у женщин с заболеваниями щитовидной железы // Вестник репродуктивного здоровья. 2009; 26–31.
59. Schindler A. E. Thyroid function and postmenopause // Gynecological Endocrinology. 2003; 17 (1): 79–85.
60. Кахтурова Ю. Б., Калашикова М. Ф., Мельниченко Г. А. Особенности заместительной гормональной терапии у женщин с эндокринными заболеваниями // Гинекология. 2002; 1: 35–39.
61. Ceresini G., Milli B., Morganti S., Maggio M., Bacchi-Modena A., Sgarabotto M. P., Chirico C., Di Donato P., Campanati P., Valcavi R., Ceda G. P., Braverman L., Valenti G. Effect of estrogen therapy for 1 year on thyroid volume and thyroid nodules in post-menopausal women // Menopause. 2008, Mar-Apr; 15 (2): 326–331.
62. Громова В. А., Ворохобина Н. В., Малыгина О. Ф., Кузнецова А. В. Применение низкодозированных форм эстроген-гестагенных препаратов у женщин с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреонитом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2015; 7 (4): 40–45.
63. Громова В. А., Ворохобина Н. В., Малыгина О. Ф., Кузнецова А. В. Влияние низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов на показатели минеральной плотности костной ткани у женщин постменопаузального периода с диффузно-узловым нетоксическим зобом и аутоиммунным тиреонитом // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2015; 7 (4): 38–43.
64. Григорян О. Р. Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2013; 3: 103–108.
65. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. Ожирение и менопауза. В кн.: Ожирение у женщин / Под ред. Г. А. Мельниченко, Н. К. Никифоровского. М.: Медицинское информационное агентство. 2017. С. 233–268.
66. Мадянов И. В., Мадянова Т. С. Способствует ли менопаузальная гормональная терапия набору массы тела? (По рекомендациям IMS 2016 года по здоровью женщин зрелого возраста и менопаузальной гормональной терапии) // Здравоохранение Чувашии. 2017; 2 (51): 89–95.
67. Tremollieres F., Brincat M., Erel C. T., Gambacciani M., Lambrinoudaki I., Moen M. H. et al. European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE // Maturitas. 2011; 69 (2): 195–198.
68. Harman S. M., Black D. M., Naftolin F., Brinton E. A., Budoff M. J., Cedars M. I. et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial // Ann. Intern. Med. 2014; 161 (4): 249–260.
69. Баранова Е. И., Большакова О. О., Зазерская И. Е., Юсупова Т. Х. Влияние заместительной терапии с дроспиреноном на структурно-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы у женщин с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением в постменопаузе // Артериальная гипертензия. 2015; 4: 372–377.
70. Толстов С. И., Салов И. А., Ребров А. П. Выраженность абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена у женщин в ранней постменопаузе и возможности коррекции выявленных нарушений // Фарматека. 2017; 3: 36–40.
71. Мадянов И. В. Поведенческие типы у больных с экзогенно-конституциональным ожирением и метаболическим синдромом // Здравоохранение Чувашии. 2016, 3: 10–14.

Уровень половых и гонадотропных гормонов при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза при реабилитации с использованием пелоидотерапии

Ф. К. Тетелютина¹, доктор медицинских наук, профессор

Л. М. Широбокова

Л. П. Аветян

Р. Ш. Калимулин

Р. Д. Ахмедьянова

ФГБОУ ВО ИГМА МЗ РФ, Ижевск

Резюме. Рассмотрены дифференцированные подходы к лечению хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Установлено, что включение в лечебный комплекс торфяно-иловых грязей оказывает наиболее благоприятное влияние на гормоногенез у больных с нормальным менструальным циклом, сохраненным менструальным ритмом и недостаточностью лютеиновой фазы цикла.

Ключевые слова: женщины, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, лечение.

Abstract. Differentiated approaches to treatment of chronic inflammatory diseases of small pelvis organs were considered. It was defined that inclusion of peat and sludge muds in the therapeutic complex has the most favourable influence on hormone genesis in patients with normal menstrual cycle, retained menstrual rhythm and insufficiency in lutein phase of the cycle.

Keywords: women, chronic inflammatory diseases of small pelvis organs, treatment.

Актуальность дифференцированного подхода к лечению хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в последнее время подчеркивается не только ростом частоты заболеваний, но и тяжестью происходящих нарушений со стороны нервной, эндокринной, иммунной, мочевыделительной и других систем организма [1, 2]. У 80–82% больных воспалительный процесс приводит к бесплодию, у 40–43% — вызывает расстройства менструального цикла, у 60% — нарушение сексуальной функции, которые нередко приводят к расстройствам психического, физического и репродуктивного здоровья, дезадаптации в семье, являются причиной временной или стойкой утраты трудоспособности, что обуславливает медицинский и социальный аспект данной проблемы [3]. Обязательным условием успешного лечения при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза (ХВЗОМТ) является

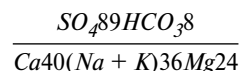
планируемая этапность и последовательность лечебно-реабилитационных мероприятий [4–6]. Одним из компонентов медицинской реабилитации является использование грязей, обладающих совокупностью механического, термического, биологического и химического воздействий, но специфика лечебных грязей определяется в основном их физико-химическими особенностями (газовым и минеральным составом, pH среды, наличием различных микроэлементов, органических веществ) [7]. Целью исследования явилось изучение влияния реабилитационных мероприятий при ХВЗОМТ с использованием торфяно-иловых грязей по оценке показателей половых и гонадотропных гормонов.

Материалы и методы исследования

В комплекс реабилитационных мероприятий больных с ХВЗОМТ и наличием бесплодия мы включили применение торфяно-иловых грязей санатория «Варзи-Ятчи» Удмуртской Республики.

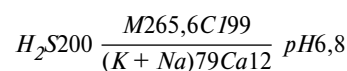
Лечебная торфяная грязь санатория «Варзи-Ятчи» по своим свойствам близ-

ка грязи курорта «Паланга» (Литва) и содержит натрий, калий, магний, кальций, алюминий, кремний, железо, титан, хлор, которые входят в состав сложных химических соединений: оксидов, сульфатов, карбонатов. Химическая формула грязи санатория «Варзи-Ятчи»:



Сероводородный хлоридно-натриевый рассол санатория «Варзи-Ятчи» по своим свойствам близок к минеральной воде Магиста и содержит натрий, кальций, магний, калий, литий, серебро, титан, хлор, бром, йод и недиссоциированный сероводород, которые входят в состав сложных химических соединений: оксидов, сульфатов, карбонатов. Используется для лечебных ванн и разведения грязи.

Химическая формула хлоридно-натриевого рассола:



Обследование и лечение проводилось в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ, предъявляемыми к медицинским исследованиям

¹ Контактная информация:
faina.tetelyutina@mail.ru

с участием человека (Женева, 1993 г.). Клиническая характеристика больных основывалась на Международной классификации болезней 10-го пересмотра (ВОЗ, 1999).

Гормональные исследования проводились с учетом фаз менструального цикла до начала лечения и по его окончании (2–3 менструальный цикл). Оценивались уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола и прогестерона в ранней фолликулярной (6–8 дни менструального цикла) и в середине лютеиновой фазы цикла (20–21 дни) радиоиммунологическим методом в сыворотке крови, взятой из локтевой вены. Количественное определение концентрации гормонов проводилось с использованием стандартных тест-наборов фирм «Cea-Ire-Sorin» (Франция), «Immunotech» (Чехия) и «ХОП ИБОХ АН Беларуси» (Беларусь). Радиометрия проб осуществлялась на автоматическом счетчике «Mini-Gamma» с обработкой результатов исследования на компьютере «Data-Box» фирмы «LKB-Wallac». Концентрация ФСГ, ЛГ, пролактина выражалась в мМЕ/л, прогестерона — в нмоль/л, эстрадиола — в пг/мл.

Лечебный торф месторождения характеризуется высоким содержанием органических веществ: гуминовых кислот, гормоноподобных веществ, целлюлозы, фульвокислот. Но органический состав еще полностью не изучен.

Было обследовано 184 пациентки с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, поступивших на реабилитационное лечение в санаторий «Варзи-Ятчи» Удмуртской Республики.

Отбор пациенток в группу осуществлялся в соответствии с критериями.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза;
- 2) отсутствие противопоказаний для санаторно-курортного лечения с использованием грязелечения.

Критерии исключения из исследования:

- 1) общие противопоказания для назначения пелоидотерапии;
- 2) острые воспалительные заболевания женских половых органов и мочевыделительной системы;
- 3) обострение хронических воспалительных заболеваний женских половых органов;
- 4) гнойные процессы придатков матки;

5) гормональнозависимые заболевания женской половой сферы (миома матки, киста яичников, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия);

6) маточные кровотечения любой этиологии;

7) беременность;

8) стадия обострения любого соматического заболевания;

9) наличие оперативных вмешательств на матке (миомэктомия, гистерэктомия).

Все больные были распределены на две репрезентативные группы, получающие различные методы лечения: 1-я группа — 98 женщин, в комплексе лечения которых, помимо традиционной противовоспалительной и антибактериальной (по показаниям) терапии, применялось использование торфяно-иловых грязей. Параллельно была сформирована группа сравнения, в которую вошли 86 женщин, также страдавших ХВЗОМТ, которые получали традиционную терапию. Отбор больных осуществляли с помощью случайной и типологической выборки. При этом основное внимание уделяли однородности групп по возрасту, длительности и тяжести заболевания, идентичности его нозологических форм, то есть основным требованиям рандомизации при проведении клинических наблюдений.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении анамнеза жизни и развития заболевания были выявлены предикторы, которые приводят к возникновению ХВЗОМТ (табл.).

Оценка причин и факторов развития ХВЗОМТ указывает, что 69 ($37,5 \pm 4,2$ на 100 обследованных) женщин связывают начало заболевания с недоленным острым воспалительным процессом органов малого таза, 44 ($21,9 \pm 3,6$ на 100 обследованных) считают, что заболевание связано со снижением иммунитета, 41 ($22,3 \pm 3,1$ из 100 обследованных) — с перенесенным искусственным абортom, 18 ($9,8 \pm 2,2$ на 100 обследованных) — с использованием внутриматочной контрацепции, 12 ($6,5 \pm 1,9$ на 100 обследованных) — с патологическими родами. Из них с переохлаждением — 21 ($11,4 \pm 2,4$ на 100 обследованных), с вредными условиями труда — 6 ($3,3 \pm 1,3$ на 100 обследованных), с плохой экологической обстановкой — 3 ($1,6 \pm 1,1$ на 100 обследованных), с началом половой жизни — 7 ($3,8 \pm 1,4$ на 100 обследованных), с тяжелым острым инфекционным заболеванием — 1 ($0,5 \pm 0,5$

на 100 обследованных). Остальные 6 женщин ($3,3 \pm 1,3$ на 100 обследованных) не смогли ответить на вопрос. Обращает внимание, что значительное число — 81 ($44,0 \pm 5,2$ на 100 обследованных) пациенток указали на несколько факторов развития ХВЗОМТ.

У 129 пациенток (70,1%) имелись указания на наличие независимо от групп очагов экстрагенитальной инфекции. Каждая вторая пациентка страдала заболеваниями мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит, хронический цистит) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, синдром раздраженной кишки, холецистит, хронический панкреатит, вирусный гепатит). Каждая третья — заболеваниями органов дыхания (хронический бронхит, хронический назофарингит), каждая десятая заболеваниями сердечно-сосудистой системы (врожденный порок сердца, нейроциркуляторная дистония, артериальная гипертензия).

Каждая вторая женщина в прошлом перенесла оперативное вмешательство. Количество операций на одну женщину составило от 1 до 3, в среднем $0,5 \pm 0,2$ операции. Из анамнеза, независимо от группы в структуре оперативных вмешательств, первое ранговое место занимала аппендэктомия, второе — кесарево сечение, третье поделили между собой тубэктомия по поводу внематочной беременности и удаление придатков с одной стороны.

У каждой конкретной пациентки в динамике менструального цикла оценивали влияние торфяно-иловых грязей в общем лечебном комплексе на уровень гонадотропных и половых гормонов по принципу «до» и «по окончании» действия в одно и то же время суток и в те же дни менструального цикла. Были исследованы уровни содержания указанных гормонов в крови женщин обеих групп: у 62 пациенток с нормальным 2-фазным менструальным циклом, у 76 пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы цикла и у 46 пациенток с монофазным циклом на фоне умеренной эстрогенной стимуляции.

Концентрация половых стероидных гормонов в крови у больных группы сравнения с сохраненным физиологическим менструальным циклом до начала лечения и после достоверно не изменялась ($p > 0,05$) (рис. 1).

В то же время, анализируя и сопоставляя реакцию яичников в аспекте стероидогенеза после влияния торфяно-иловых грязей, в комплексе лечения мы отмечаем существенную разницу. У больных

Таблица

Характеристика предикторов развития ХВЗОМТ у обследуемых женщин (на 100 обследованных)

Причины и факторы	Общее число больных, n = 184			Группа наблюдения, n = 98			Группа сравнения, n = 86		
	Абс. число	P ± m	Ранг	Абс. число	P ± m	Ранг	Абс. число	P ± m	Ранг
Аборты	41	22,3 ± 3,1	III	22	22,4 ± 3,4	III	19	22,0 ± 3,8	III
Начало половой жизни	7	3,8 ± 1,4	VI	4	4,1 ± 1,4	VII	3	3,5 ± 1,8	VII
Переохлаждение	21	11,4 ± 2,4	IV	11	11,2 ± 2,2	IV	10	11,6 ± 2,4	IV
ВМК	18	9,8 ± 2,2	V	10	10,2 ± 2,0	V	8	9,3 ± 2,2	V
Патологические роды	12	6,5 ± 1,9	VI	7	7,1 ± 1,8	VI	5	5,8 ± 2,0	VI
ИППП	119	64,7 ± 5,8	I	65	66,3 ± 6,2	I	54	62,8 ± 6,8	I
Вредные условия труда	6	3,3 ± 1,3	VII	3	3,1 ± 1,3	VIII	3	3,5 ± 1,8	VII
Нарушение экологии	3	1,6 ± 1,1	VIII	2	2,0 ± 1,1	IX	1	1,2 ± 1,0	VIII
Причину выявить не удалось	6	3,3 ± 1,3	VII	3	3,0 ± 1,3	VIII	3	3,5 ± 1,8	VII
Недолеченный острый воспалительный процесс органов малого таза	69	37,5 ± 5,2	II	41	41,8 ± 5,6	II	28	32,6 ± 4,2	II

группы наблюдения уровень эстрадиола как в первой с $60,2 \pm 5,83$ пг/мл до $89,7 \pm 4,62$ пг/мл, так и во второй с $82,8 \pm 4,28$ пг/мл до $148,42 \pm 4,38$ пг/мл фазы цикла повышается с достаточно высокой степенью достоверности, что для восстановления репродуктивной функции имеет особо важное значение ($p > 0,01$).

Оценивая содержание прогестерона в плазме крови у пациенток между группами, следует указать достоверное повышение его во второй фазе цикла после лечения в группе наблюдения — $38,8 \pm 1,82$ нмоль/л по отношению к группе сравнения $32,42 \pm 1,62$ нмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 2).

В то же время, анализируя и сопоставляя реакцию яичников в аспекте стероидогенеза после влияния торфяно-иловых грязей, в комплексе лечения мы отмечаем существенную разницу. У больных группы наблюдения уровень эстрадиола как в первой с $60,2 \pm 5,83$ пг/мл

до $89,7 \pm 4,62$ пг/мл, так и во второй с $82,8 \pm 4,28$ пг/мл до $148,42 \pm 4,38$ пг/мл фазы цикла повышается с достаточно высокой степенью достоверности, что для восстановления репродуктивной функции имеет особо важное значение ($p > 0,01$).

Оценивая содержание прогестерона в плазме крови у пациенток между группами, следует указать достоверное повышение его во второй фазе цикла после лечения в группе наблюдения — $38,8 \pm 1,82$ нмоль/л по отношению к группе сравнения $32,42 \pm 1,62$ нмоль/л ($p < 0,05$). Анализируя данный показатель внутри группы, следует указать, что секреция прогестерона в группе наблюдения во второй фазе менструального цикла после лечения увеличивается почти в 2 раза с более высокой степенью достоверности ($p < 0,001$), соответственно, в группе сравнения лишь в 1,5 раза и с менее высокой степенью достоверности различий ($p < 0,05$).

В группе наблюдения отмечено более выраженная циклическая секреция гонадотропных гормонов, что проявлялось повышением уровня ФСГ и ЛГ на 6–8 дни цикла до $5,03 \pm 0,44$ нмоль/л и на 10–11 день до $10,68 \pm 0,29$ нмоль/л, что, как мы полагаем, отражает стимуляцию созревания фолликула и сохранение овуляторного циклического выброса ФСГ в среднем до $5,61 \pm 0,24$ нмоль/л, ЛГ — до $11,82 \pm 0,27$ нмоль/л.

У пациенток с исходной недостаточностью лютеиновой фазы цикла после комбинированного лечения с использованием торфяно-иловых грязей наблюдалось достоверное повышение среднего уровня прогестерона в первой и особенно во второй фазе менструального цикла. Уровень эстрадиола также достоверно повышался и более существенно ($p < 0,001$) в первую фазу менструального цикла.

У пациенток с исходной недостаточностью лютеиновой фазы цикла после комбинированного лечения с использо-

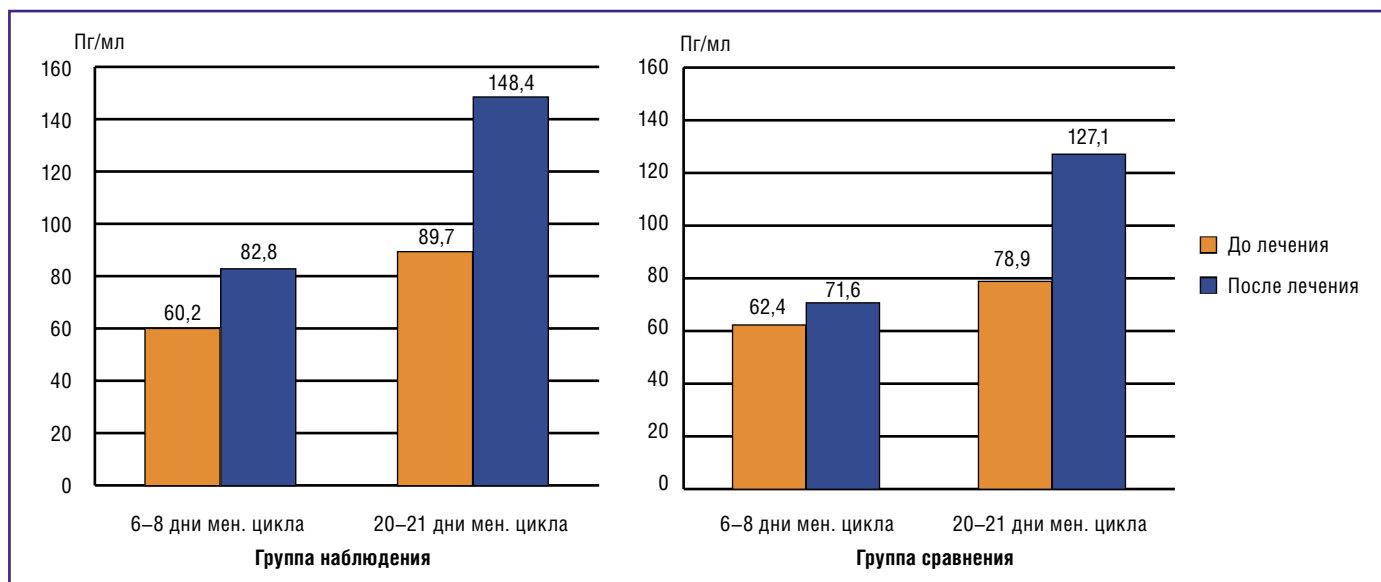


Рис. 1. Концентрация эстрадиола при нормальном менструальном цикле у обследуемых больных

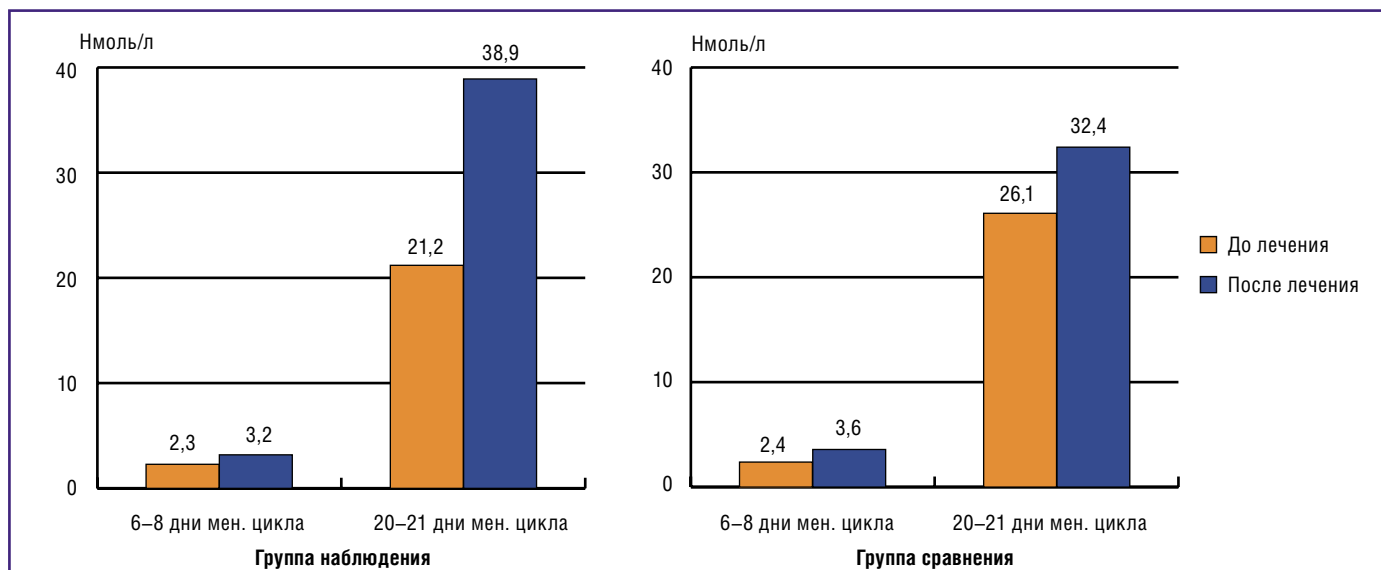


Рис. 2. Концентрация прогестерона при нормальном менструальном цикле у обследуемых больных

ванием торфяно-иловых грязей наблюдалось достоверное повышение среднего уровня прогестерона в первой и особенно во второй фазе менструального цикла. Уровень эстрадиола также достоверно повышался и более существенно ($p < 0,001$) в первую фазу менструального цикла (рис. 3, 4).

В группе сравнения тенденция аналогичная, но повышение уровня прогестерона во второй фазе менструального цикла хотя и достоверно, но намного меньше, чем у больных группы наблюдения (в 2,5 раза).

В группе сравнения не наблюдается в среднем изменения концентрации ФСГ во второй фазе цикла неза-

висимо от проведенного лечения (первая фаза до лечения $7,82 \pm 0,22$, после лечения $7,52 \pm 0,24$ мМЕ/л; вторая фаза $6,84 \pm 0,27$ и $6,42 \pm 0,32$). В то время как у женщин группы наблюдения установлено достоверное снижение концентрации ФСГ во второй фазе цикла после комбинированного лечения в среднем до $5,58 \pm 0,16$ мМЕ/л ($p < 0,01$).

Аналогичные, но менее выраженные изменения происходили с концентрацией ЛГ. Наблюдалось снижение концентрации прогестерона во второй фазе менструального цикла у женщин группы наблюдения после лечения в среднем до $10,69 \pm 0,32$ мМЕ/л (до лечения $11,88 \pm 0,30$ мМЕ/л) ($p < 0,05$).

Следует указать, что у больных с ановуляторными циклами и нарушенным менструальным ритмом комплексное лечение с использованием торфяно-иловой грязи оказывает положительное действие на стероидогенез в яичниках, но в меньшей степени. По-видимому, это обусловлено более грубой дезорганизацией регуляции гормонального баланса у этого контингента женщин, чем при сохраненном менструальном ритме и недостаточности лютеиновой фазы цикла (рис. 5, 6).

Наряду с нормализацией менструального ритма, у женщин, получавших торфяно-иловые грязи, уровень эстрадиола в группе наблюдения после лечения существенно ($p < 0,001$) повыша-

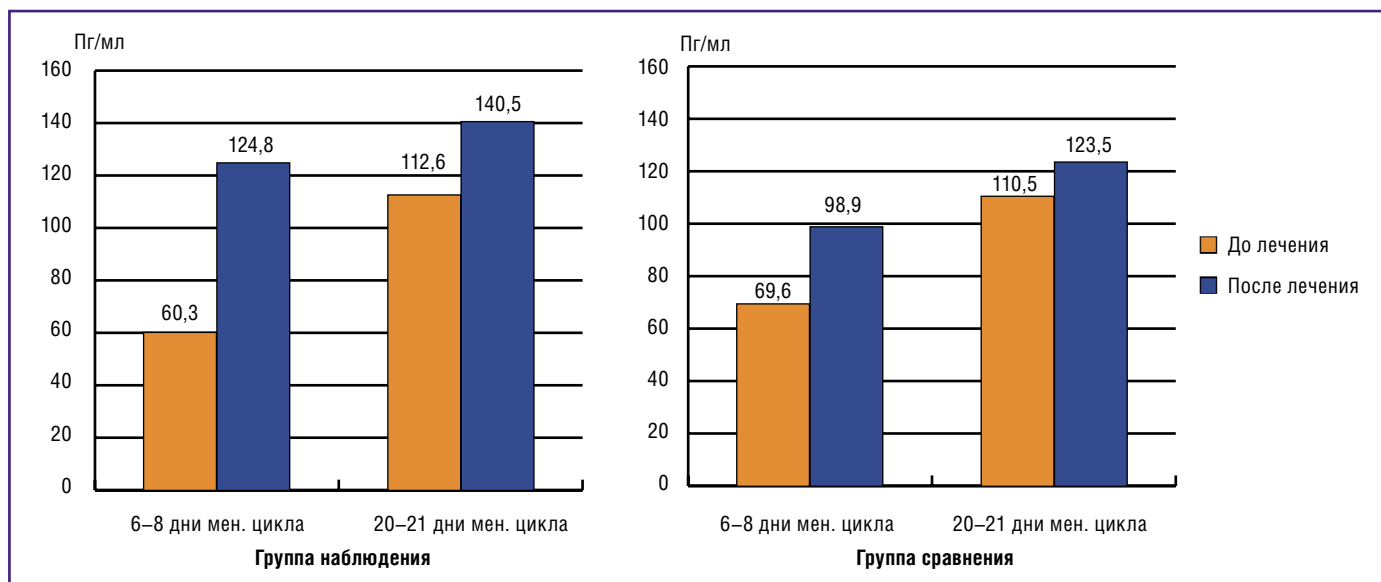


Рис. 3. Уровни эстрадиола при менструальном цикле с недостаточностью лютеиновой фазы у обследуемых больных

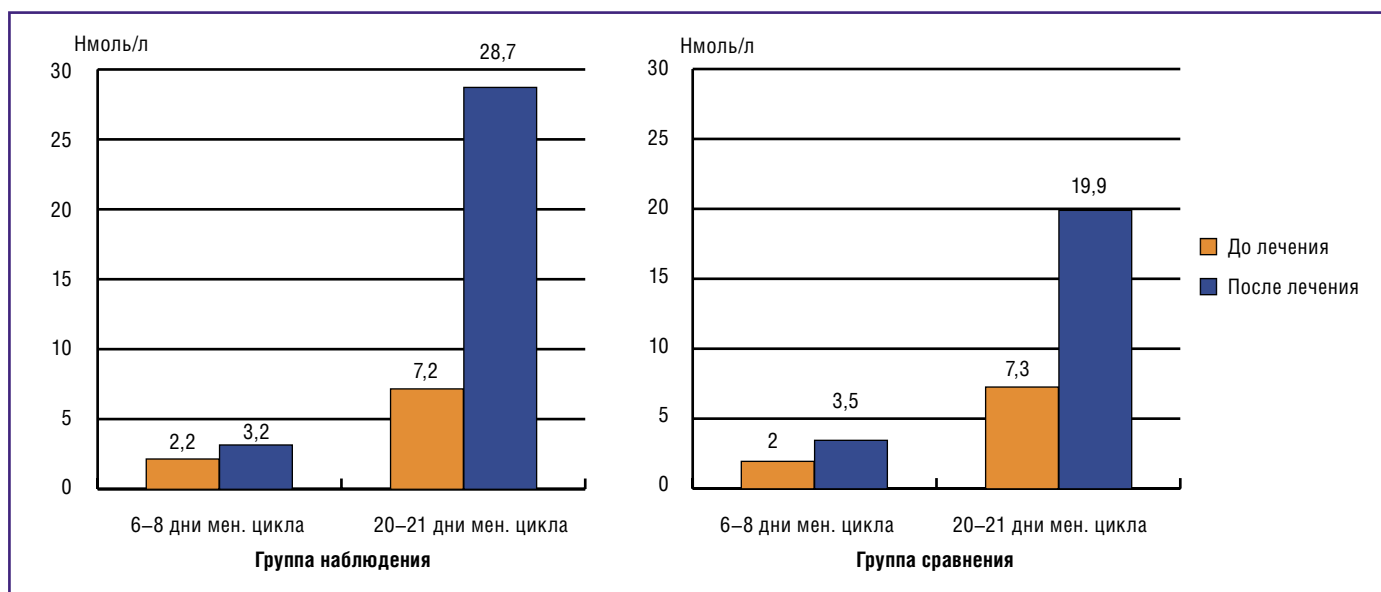


Рис. 4. Уровни прогестерона при менструальном цикле с недостаточностью лютеиновой фазы у обследуемых больных

ется в обе фазы менструального цикла. Уровень прогестерона во второй фазе менструального цикла после лечения достоверно возрос ($p < 0,05$), но ниже, чем у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы цикла.

В группе сравнения у этого контингента больных, наряду с существенным повышением уровней эстрадиола ($p < 0,001$), увеличение концентрации прогестерона во второй фазе менструального цикла произошло лишь в 1,5 раза и с меньшей степенью достоверности ($p < 0,05$). Диапазон различий в уровнях ФСГ и ЛГ в обеих фазах цикла вообще минимален, что свидетельствует о сохранившемся монотонном режиме их секреции. Обращает внимание,

что ФСГ и ЛГ физиологически коррелируют с колебаниями концентрации эстрадиола ($r = +0,36$) и прогестерона ($r = +0,42$) при $p < 0,05$. Так, концентрация ФСГ после лечения в группе наблюдения составила в среднем в первой фазе $7,48 \pm 0,46$ мМЕ/л, во второй фазе $6,88 \pm 0,36$ мМЕ/л, что достоверно выше в сравнении с пациентками с нормальным менструальным циклом ($p < 0,01$). Концентрация ЛГ соответственно $7,18 \pm 0,28$ и $10,47 \pm 0,44$ мМЕ/л, что также достоверно выше средних значений у женщин с нормальным менструальным циклом ($p < 0,001$).

Анализируя характер секреции пролактина, мы не нашли достоверных различий в группах женщин с различ-

ными нарушениями менструального цикла. Наблюдается тенденция к увеличению концентрации пролактина в плазме крови после комбинированного лечения с использованием торфяно-иловой грязи, но достоверных различий нет ($p > 0,05$).

Учитывая функциональные взаимоотношения дофаминергической регуляции с нейропептидным комплексом регуляции симпатoadренальной системы, возможно, получены данные, отражающие своеобразное напряжение в структурах дофаминергической регуляции.

Важным, на наш взгляд, является тот факт, что колебания концентрации пролактина у обследуемых женщин

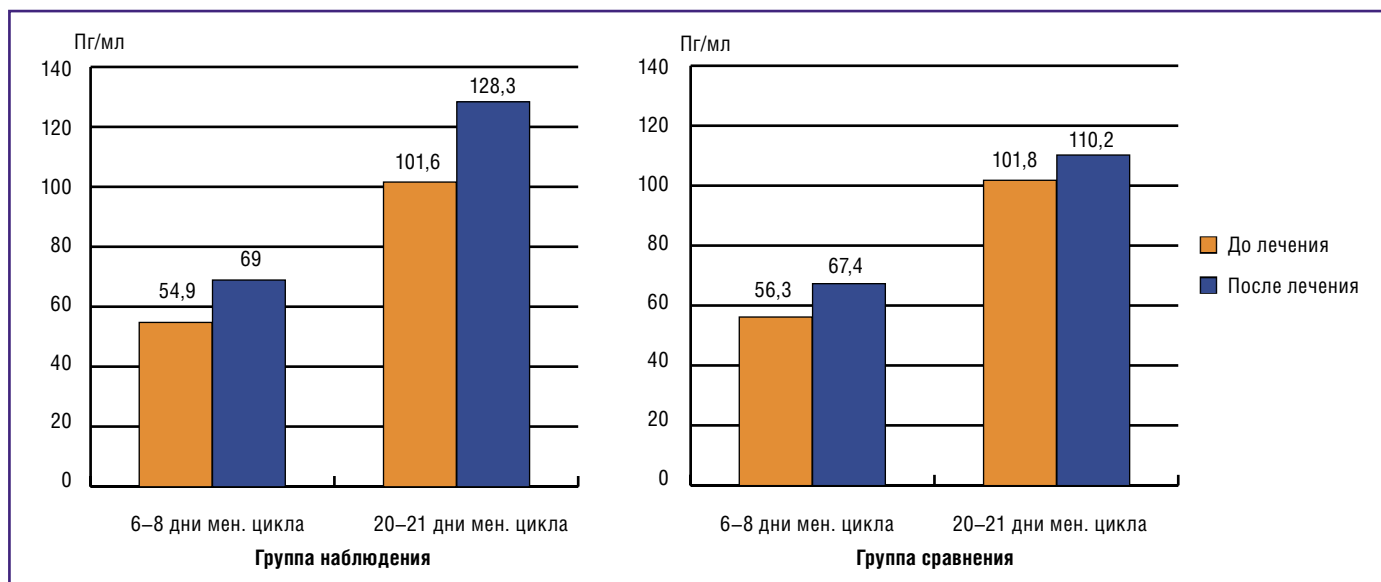


Рис. 5. Уровни эстрадиола при ановуляторном менструальном цикле у обследуемых больных

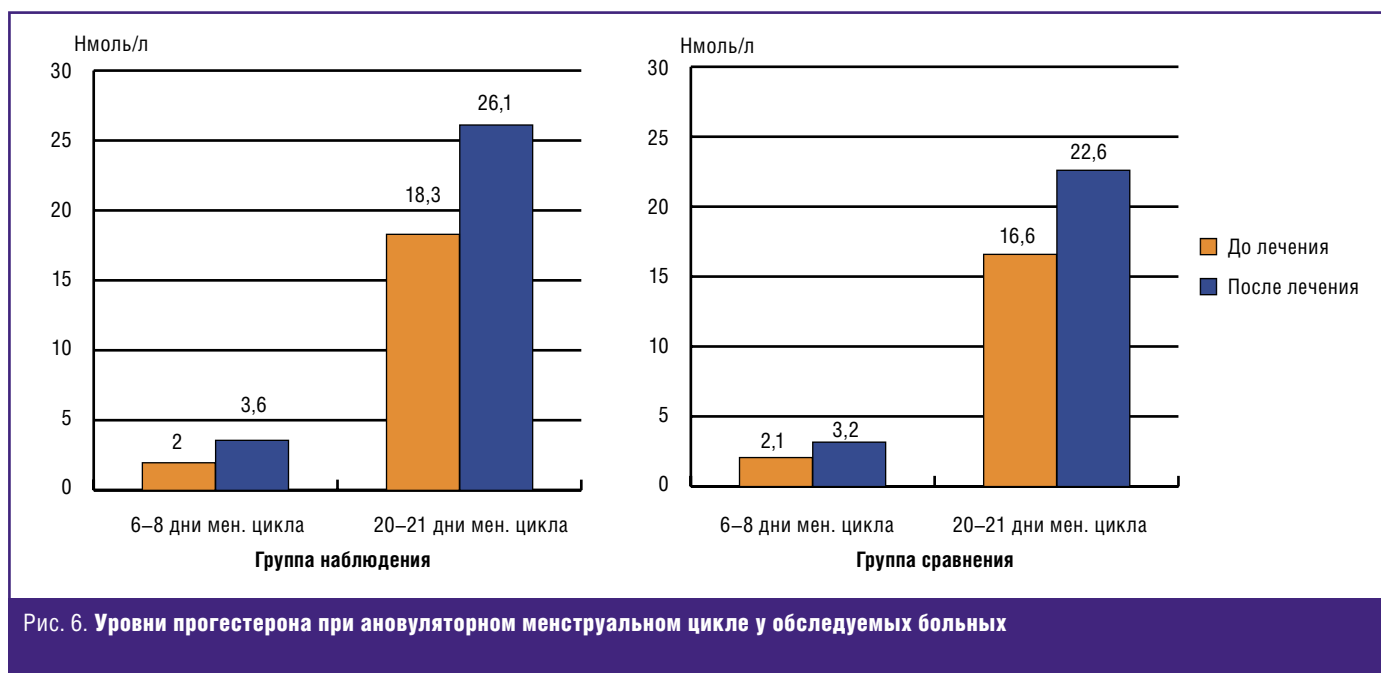


Рис. 6. Уровни прогестерона при ановуляторном менструальном цикле у обследуемых больных

не выходили за пределы физиологической нормы и в условиях применения торфяно-иловой грязи отражали классический вариант напряжения в системе гипоталамус–гипофиз, что можно оценить как положительный компонент комплексного лечения.

Таким образом, показаны особенности гормонального режима (половые, гонадотропные гормоны и пролактин) до и после завершения лечения больных с ХВЗОМТ. Установлено, что включение в лечебный комплекс торфяно-иловых грязей оказывает наиболее благоприятное влияние на гормональную функцию у больных с нормальным менструальным циклом, сохраненным менструальным ритмом и недостаточностью лютеиновой фазы цикла. Мы полагаем, что женщинам с ановуляторной дисфункцией яичников при дальнейшей реабилитации репродуктивного здоровья, по всей вероятности, придется включать гормональную коррекцию.

Мы также оценили возможное влияние торфяно-иловой грязи на некоторые лабораторные показатели, которые имеют определенное значение в качестве тестов контроля за активностью воспалительного процесса (С-реактивный белок, общий белок крови, лейкоциты, фибриноген, протромбиновый индекс, тромбоциты). При хроническом воспалительном заболевании вне обострения эти показатели, естественно, не имеют какого-либо определяющего значения, поэтому мы провели оценку возможности влияния торфяно-иловой грязи на лабораторные показатели, используемые врачом в повседневной практике. Значения анализируемых показателей

до лечения у больных обеих групп колебались в пределах нижних границ общепринятых норм и достоверно между группами не отличались ($p > 0,05$). После окончания лечения у женщин группы наблюдения отмечалось достоверное повышение концентрации фибриногена, протромбинового индекса и тромбоцитов ($p < 0,05$). Мы расцениваем это как положительный факт потому, что повышение уровней всех трех показателей после лечения с включением торфяно-иловой грязи приблизило их к физиологическим у женщин репродуктивного возраста. В то время как у женщин группы сравнения после лечения все показатели остались по-прежнему на нижних границах нормы. Но ни в группе наблюдения, ни в группе сравнения в процессе лечения и после его завершения анализируемые показатели не выходили за пределы нормальных значений. Обращает внимание, что концентрация С-реактивного белка в обеих группах достоверно снизилась ($p < 0,001$) до нормальных показателей.

Выводы

Таким образом, ведущими предикторами хронизации ВЗОМТ являются недолеченный острый процесс, внутриматочные вмешательства (аборт, ВМК), снижение иммунитета, нередко их сочетание при высокой частоте коморбидности сопутствующей инфекционной патологии со стороны органов желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и дыхательной системы. Для контроля за восстановлением соматического, репродуктивного, психоэмоционального здоровья женщин с хроническими воспа-

лительными заболеваниями органов малого таза рекомендуется использовать оценку содержания половых и гонадотропных гормонов в крови, состояния общего и местного иммунитета, результатов ультразвукового исследования и доплерометрии органов малого таза, качества жизни и психоэмоционального состояния. ■

Литература

1. Гомберг М.А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Гинекология. 2013. Т. 15. № 6. С. 46–49.
2. Дубчак А.Е., Милевский А.В., Довгань Е.Н. Неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин // Здоровье женщины. 2013. № 2. С. 51–55.
3. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) // Гинекология. 2013. Т. 15. № 4. С. 65–69.
4. Мурашко А.В., Мурашко А.А. Современные подходы к терапии ВЗОМТ // Медицинский совет. 2014. № 9. С. 103–105.
5. Пестрикова Т.Ю., Юрасов И.В., Юрасова Е.А., Ковалева Т.Д. Выбор рациональной тактики лечения хронических форм воспалительных заболеваний органов малого таза // Фарматека. 2014. № 4 (277). С. 54–57.
6. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональный подход к терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium Medicum. 2014. Т. 16. № 6. С. 61–65.
7. Гордон К.В., Автомоенко С.М. Влияние этапного применения природных и преформированных физических лечебных факторов на клиническое течение и исходы беременности у женщин с высоким риском акушерской и перинатальной патологии // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20. № 1. С. 60–62.

Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике

Н. А. Геппе*, ¹, доктор медицинских наук, профессор
 А. Б. Малахов*, доктор медицинских наук, профессор
 О. В. Зайцева**, доктор медицинских наук, профессор
 М. В. Дегтярева***, доктор медицинских наук, профессор
 Н. А. Ильенкова****, доктор медицинских наук, профессор
 О. В. Калюжин*, доктор медицинских наук, профессор
 Е. П. Карпова#, доктор медицинских наук, профессор
 Е. С. Ковригина***, кандидат медицинских наук
 Н. Г. Колосова*, кандидат медицинских наук
 О. И. Симонова*, доктор медицинских наук, профессор
 Н. Д. Сорока##, кандидат медицинских наук
 И. П. Шуляк###
 Э. И. Эткина####, доктор медицинских наук, профессор

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

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

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

**** ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск

ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

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

ГБУЗ СО ОДКБ № 1, Екатеринбург

ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, Уфа

Резюме. В Москве 30 сентября 2017 г. при поддержке Педиатрического респираторного общества состоялось заседание дискуссионного клуба «Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике», объединившее ведущих российских экспертов в области педиатрии, пульмонологии, иммунологии и оториноларингологии. Предлагаем вашему вниманию согласованное мнение экспертов.

Ключевые слова: дети, оториноларингология, иммунология, пульмонология, педиатрия, кашель.

Abstract. A meeting of the Discussion Club «Controversial and Unresolved Issues in the Treatment of Cough in Children in Outpatient Practice» with the support of the Pediatric Respiratory Society was held in Moscow on September 30 2017, bringing together leading Russian experts in pediatrics, pulmonology, immunology and otorhinolaryngology. There is the experts' agreed opinion.

Keywords: children, otorhinolaryngology, immunology, pulmonology, pediatrics, cough.

Рациональный выбор терапии кашля у детей и ее применение предполагают знание причин кашля, особенностей механизма формирования кашлевого рефлекса в детском возрасте и, конечно, особенностей препаратов, используемых для лечения

кашля [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев кашель у детей связан с острой респираторной вирусной инфекцией. Одной из важнейших характеристик кашля является его продуктивность, т. е. наличие мокроты. В зависимости от количества и качества мокроты различают сухой (непродуктивный, малопродуктивный) и влажный (продуктивный) кашель [4]. Продуктивность кашля зависит как от характера заболева-

ния, так и от фазы воспалительного процесса [2].

Защитная реакция в виде увеличения количества бронхиальной слизи проявляется сразу, в первые минуты заболевания, когда вирусы (или бактерии) попали на слизистую оболочку бронхиальной стенки. В условиях воспаления развивается гиперсекреция вязкой слизи с повышенными адгезивными свойствами, в результате уменьшается функциональная

¹ Контактная информация:
 геппе@mail.ru

активность реснитчатого эпителия, приводя к нарушению мукоцилиарного транспорта. В итоге нарушается дренажная функция дыхательных путей, создаются условия для бронхиальной обструкции, инвазии микроорганизмов и колонизации бронхов условно-патогенной микрофлорой [1, 9]. В этих условиях кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева [1, 10]. Неэффективность кашля у детей, особенно раннего возраста, может быть связана с большой вязкостью мокроты, слабой выраженностью кашлевого рефлекса, поверхностным дыханием ребенка, а также нарушением бронхиальной проходимости [4].

Подходы к терапии кашля при острой респираторной инфекции (ОРИ) по-прежнему неоднозначны и зависят от многих факторов [5, 11]. В зависимости от основной причины кашля применяются этиотропное лечение, отхаркивающие и муколитические препараты, противовоспалительная терапия, бронхолитические препараты [12]. Сохраняется много спорных или нерешенных вопросов по выбору мукоактивных препаратов (отхаркивающих средств рефлекторного действия, муколитиков, секретолитиков, мукорегуляторов, комбинированных и других препаратов) [22].

Существует несколько вариантов систематизации мукоактивных препаратов, однако разделение их на группы весьма условно: один и тот же препарат может оказывать мукорегуляторное, муколитическое, мукокинетическое и экспектораторное действие [24].

Среди применяющихся при кашле у детей мукоактивных препаратов в настоящее время наиболее часто назначают амброксол, ацетилцистеин и карбоцистеин, а также другие препараты, влияющие опосредованно на свойства мокроты (бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды, макролиды и пр.).

Сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности муколитических препаратов свидетельствуют о преимуществе ацетилцистеина и амброксола по сравнению с бромгексином как при острых, так и при хронических бронхолегочных заболеваниях [30]. В отличие от отхаркивающих препаратов муколитики не вызывают увеличения объема мокроты, не усиливают рвотный рефлекс [4, 23].

В сравнительных исследованиях по эффективности и безопасности ацетилцистеина, амброксола и бромгексина у детей с острым бронхитом показано, что ацетилцистеин обладал самым быстрым клиническим эффектом, регистрируемым уже на вторые сутки от начала заболевания [30]. Наличие свободной сульфгидрильной группы обуславливает развитие муколитического, антиоксидантного и противовоспалительного эффектов ацетилцистеина [4, 31–35]. При воспалительных заболеваниях дыхательных путей резко повышается активность окислительных процессов, вызывающих повреждение клеток легочной ткани, следствием чего является существенное снижение содержания глутатиона, что в свою очередь ведет к увеличению образования медиаторов воспаления. Установлено, что ацетилцистеин — мощный антиоксидант, оказывающий как прямое, так и не прямое действие даже в очень низких концентрациях [20, 27, 40, 41]. Противовоспалительное действие ацетилцистеина реализуется в основном опосредованно, за счет подавления образования свободных радикалов и активных кислородсодержащих веществ, ответственных за развитие воспаления в легочной ткани. Однако известны и другие пути: снижая высвобождение тиоредоксина и глутаредоксина, ацетилцистеин может уменьшать связывание провоспалительного ядерного фактора κB (NF- κB) с ДНК клетки, подавляя воспалительный ответ. Помимо NF- κB изучается влияние ацетилцистеина и на другие провоспалительные пути, такие как p38, ERK1/2, SAPK/JNK, c-Jun и c-Fos [42, 43]. Карбоцистеин и амброксол, возможно, также обладают антиоксидантными свойствами [36, 37], однако эти свойства пока мало изучены.

Весьма ценным свойством ацетилцистеина является способность уменьшать адгезию бактерий к эпителиальным клеткам слизистой оболочки дыхательных путей, снижая микробную колонизацию респираторного тракта и повышая эффективность антибактериальной терапии. Прием препарата приводит к уменьшению образования биопленок грамположительными, грамотрицательными бактериями и грибами; уменьшает продукцию экстрацеллюлярного полисахаридного матрикса, что способствует разрушению зрелых биопленок [15, 16, 23]. Уменьшается колонизация бактерий

в дыхательных путях при хроническом бронхите во время лечения ацетилцистеином, что нашло поддержку в ряде работ и обзоров [51, 52]. Исследования по оценке влияния разных мукоактивных препаратов на состояние биопленок *Staphylococcus aureus* показало, что наибольшее уменьшение синтеза матрикса было вызвано ацетилцистеином (72%), а амброксол и бромгексин показали меньшее влияние (20%) [53]. Исследованиями E. Suer и соавт. установлено, что лечение карбоцистеином инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, снижало адгезивные свойства бактерии. Это связано с изменением поверхностной структуры данного возбудителя, что привело к уменьшению адгезии, но не влияло на вирулентность бактерий [54].

В исследованиях *in vitro* ацетилцистеин снижал продукцию IgE и IgG4 мононуклеарами периферической крови и тонзиллярными В-лимфоцитами человека, но не влиял на выработку этими клетками IgA и IgM [58]. На моделях *in vivo* доказана способность ацетилцистеина за счет антиоксидантного действия восстанавливать выработку секреторного IgA [59] и сывороточных IgA, IgM и IgG [60]. Кроме того, получены данные, что ацетилцистеин обладает иммуномодулирующими свойствами, также как молекула амброксола [41, 55]. В частности, у больных ВИЧ-инфекцией он блокировал экспрессию NF- κB и стимулировал образование колоний Т-клеток. Тем не менее дефицит клинических исследований иммуномодулирующих эффектов ацетилцистеина не позволяет сделать однозначное заключение в этом отношении.

В 2013 г. был опубликован обновленный Кохрановский систематический обзор, посвященный оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина и карбоцистеина при лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний [74]. Метаанализ включал данные клинических исследований и системы фармаконадзора. Большая часть работ (6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 497 больных) была посвящена оценке эффективности ацетилцистеина. Анализ продемонстрировал эффективность препаратов при лечении респираторных инфекций, в частности достоверное сокращение продолжительности кашля у детей и положительное

воздействие на качество жизни пациентов. Также была проанализирована безопасность ацетилцистеина и карбоцистеина по результатам 34 исследований с участием более 2 тыс. пациентов. Анализ показал, что в целом профиль безопасности препаратов при использовании у детей является высоким. Возможность усиления бронхореи и, следовательно, необходимость применять препараты с осторожностью оговариваются лишь при использовании муколитиков у детей до 2 лет. Данные исследования, опубликованные в июне 2014 г., свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ацетилцистеина через небулайзер при лечении острого бронхоиолита у детей в возрасте от 2 до 24 мес [75]. В нашей стране были также проведены исследования по оценке эффективности и безопасности ацетилцистеина у детей [76, 77].

Результаты нескольких открытых исследований не только указывают на хорошую клиническую эффективность ацетилцистеина, но и позволяют провести статистическую оценку рисков, связанных с лечением ацетилцистеином. В открытых исследованиях с участием 5088 пациентов с заболеваниями легких (в основном острый и хронический бронхит) только небольшое число пациентов (1,5–1,6%) жаловались на нежелательные явления, которые обычно были умеренными и временными. Они включали обратимое раздражающее действие на желудочно-кишечный тракт, аллергические реакции (примерно 0,1%), утомляемость, головную боль и несколько других неспецифических реакций [78, 79]. Согласно результатам сравнительного пострегистрационного наблюдательного исследования с участием более 3 тыс. пациентов с острым бронхитом, общая частота развития нежелательных реакций при применении ацетилцистеина составляет 4,3% [80].

Критический анализ данных периодических отчетов по безопасности лекарственных средств показал, что общая оценка пользы и риска применения ацетилцистеина, в том числе у детей, остается благоприятной. Ацетилцистеин широко используют в стационарах и амбулаторных условиях, при этом длительность его курсового применения варьирует в зависимости от клинической ситуации. Применяют препарат коротким курсом при острой ситуации и пролонгиро-

ванными курсами — при хронических бронхитах на фоне пороков развития бронхов, при муковисцидозе и синдроме Картагенера [31, 86]. В настоящее время не известно каких-либо временных ограничений по длительности приема муколитических препаратов (при наличии показаний).

Таким образом, в настоящее время ацетилцистеин является хорошо изученным в ходе многочисленных клинических международных и российских исследований эффективным препаратом комплексного действия с благоприятным профилем безопасности [81]. Применение муколитиков в первые дни заболевания оправдано с целью профилактики развития мукостаза, осложнений в виде бронхиальной обструкции, а также быстрого перевода сухого непродуктивного и малопродуктивного кашля во влажный и продуктивный. Кроме того, раннее назначение ацетилцистеина способствует уменьшению адгезии вирусов и бактерий к слизистой оболочке бронхов и препятствует развитию оксидативного стресса и интоксикации [31].

Ацетилцистеин предпочтителен при сочетанном поражении верхних и нижних дыхательных путей, наличии симптомов риносинусита (так как разжижает не только бронхиальный, но и вязкий назальный секрет, а также уменьшает воспаление благодаря антиоксидантному действию), в группе часто и длительно болеющих детей, а также при наличии кашля на фоне выраженных симптомов интоксикации при ОРИ (лихорадка, потеря аппетита, вялость и т. д.). При риносинуситах рекомендуется также применение карбоцистеина, однако выраженного антиоксидантного и противовоспалительного действия он не оказывает. Для детей младше 2 лет, детей с бронхообструктивным синдромом на фоне острых, а особенно хронических болезней органов дыхания, включая бронхиальную астму (БА), бронхоэктатическую болезнь, респираторный дистресс-синдром у новорожденных, можно рекомендовать препараты амброксола [1, 30]. Таким образом, выбор муколитического препарата должен быть строго индивидуальным, с обязательным учетом механизма его фармакологического действия, характера патологического процесса, преморбидного фона и возраста ребенка.

Основные пути введения ЛС у детей — энтеральный (перораль-

ный) и ингаляционный. Некоторые препараты из группы муколитиков имеют несколько лекарственных форм, обеспечивающих разные способы доставки лекарственного вещества (пероральный, ингаляционный, эндобронхиальный), что чрезвычайно важно в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей, как острых (трахеиты, бронхиты, пневмонии), так и хронических (хронический бронхит, БА, врожденные и наследственные бронхолегочные заболевания, в том числе муковисцидоз). Ингаляционный способ введения позволяет доставить лекарственное вещество непосредственно в дыхательные пути, реализовать местное действие на мерцательный эпителий, обеспечить более быстрое и интенсивное всасывание вещества, а также минимизировать побочные эффекты [87].

Одним из возможных побочных эффектов при ингаляционном способе доставки муколитиков является бронхоспазм, особенно у больных, уже имевших бронхиальную обструкцию [87]. В литературе имеются указания, что ацетилцистеин рекомендуют с осторожностью использовать у больных БА, так как некоторые авторы иногда отмечали усиление бронхоспазма у взрослых астматиков. Ингаляции — лишь один из способов доставки препарата, однако существуют и другие. Поэтому при инфекциях нижних дыхательных путей целесообразно рассмотреть пероральный прием препарата в удобной для ребенка форме (сиропы, растворы, шипучие таблетки и др.). Преимущество жидких форм перед таблетированными: препарат действует быстрее за счет более быстрого всасывания, оказывает меньше раздражающего действия, обычно имеет достаточно широкий спектр назначения и диапазон возраста пациента, в рамках которого препарат может применяться.

Что касается сочетанного применения разных муколитиков (например, ацетилцистеин + амброксол или амброксол + карбоцистеин), то у пациентов с хроническими заболеваниями легких, особенно с выраженным мукостазом (как при муковисцидозе), сочетание разных муколитиков возможно и довольно часто применяется [89], но в рутинной практике у детей с ОРИ и острыми бронхитами оно нецелесообразно [31].

«Золотым правилом» муколитической терапии является одновременное

Таблица

Систематизация мукоактивных средств (R. Balsamo и соавт., 2010; А. И. Синопальников и соавт., 2017, с дополнениями)

Муколитики	Мукорегуляторы	Мукокинетики	Отхаркивающие
Разжижение вязкого секрета	Изменение состава продуцируемого секрета	Стимуляция активности мерцательного эпителия	Рефлекторная и резорбтивная стимуляция секреции и перистальтики
Классические: • Ацетилцистеин • Эрдостеин	• Карбоцистеин • Лизиновая соль карбоцистеина	• Амброксол	• Секретомоторные средства • Гипертонические растворы • Гвайфенезин • Фитопрепараты
Пептидные: • Дорназа альфа		Комбинированные препараты: гвайфенезин + сальбутамол + бромгексин	
Другие препараты с опосредованным мукоактивным действием			
• Глюкокортикостероиды • Бронхолитики • Сурфактант • Релиз-активные препараты • Макролиды и др.			

выполнение элементов кинезитерапии. Это означает, что разжиженную мокроту обязательно нужно эвакуировать с помощью специальных дыхательных упражнений, массажа грудной клетки и откашливания [91]. Последнюю суточную дозу любого муколитика рекомендуется принять не позже чем за 3–4 ч до сна (ориентировочно до 18:00), чтобы перед сном успеть эвакуировать мокроту. Для усиления гидратации и муколитического эффекта желателен выпивать достаточное количество жидкости [31, 92].

Согласованное мнение экспертов

1. Заболевания органов дыхания занимают ведущие позиции во всех возрастных группах, воспалительный процесс при инфекциях респираторной системы, как правило, вызывает нарушения в системе мукоцилиарного клиренса, с развитием секреторной гиперреактивности, изменением слизистой оболочки и возникновением кашля.
2. Кашель является маркером нарушений в респираторной системе при ОРИ. Необходимо оценивать основные характеристики кашля перед назначением мукоактивной терапии: характер, длительность, продуктивность, взаимосвязь с другими симптомами.
3. Муколитические препараты, применяемые у детей при разных заболеваниях респираторной системы, включены в стандарты терапии и клинические рекомендации по ведению детей с респираторной патологией.
4. Для практических целей, научных исследований необходима систематизация мукоактивных средств, с включением новых препаратов, а также пересмотром актуальных данных по механизмам действия, побочным эффектам, возрастным ограничениям уже известных мукоактивных средств (табл.).
5. Мукоактивные препараты, применяемые у детей при ОРИ, являются важным звеном комплекса медикаментозной коррекции, направленной на восстановление мукоцилиарного клиренса, эффективной экспекторации и купирование кашля.
6. Ацетилцистеин является мукоактивным препаратом комплексного действия с благоприятным профилем безопасности, хорошо изученным в ходе многочисленных клинических международных и российских исследований. Не подавляет местную иммунную защиту и не нарушает синтез секреторного IgA и лизоцима, оказывает антиоксидантное действие и, будучи предшественником глутатиона, способен уменьшать воспаление слизистой дыхательных путей и защищать ее от повреждающего действия свободных радикалов. При этом нет известных ограничений по длительности приема препарата.
7. Анализ современных данных по безопасности и эффективности показывает, что ацетилцистеин может применяться в качестве стартового муколитика с первого дня кашля на фоне ОРИ у детей с 2-летнего возраста.
8. Все муколитики (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин и др.) усиливают проникновение антибактериальных препаратов в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов, поэтому в случае необходимости их назначение совместно с антибактериальными

препаратами возможно и рационально. Необходимо соблюдать временной интервал между приемами этих лекарственных средств, если это предусмотрено инструкцией по применению.

9. Оценка эффективности мукоактивной терапии в исследованиях проводится с использованием стандартных опросников и шкал, позволяющих унифицировать тактику ведения детей с кашлем.

Критерии оценки:

- динамика и характеристика кашля (продолжительность в днях);
 - изменение сухого, малопродуктивного кашля на продуктивный (в днях);
 - сроки исчезновения симптомов бронхообструкции;
 - снижение интенсивности кашля;
 - исчезновение хрипов в легких (аускультативные изменения в днях);
 - частота бактериальных осложнений;
 - продолжительность болезни.
10. Основные пути введения ЛС у детей — энтеральный (пероральный) и ингаляционный. Выбор формы доставки препарата должен в каждом случае рассматриваться индивидуально в зависимости от заболевания, возраста и предпочтений ребенка (сиропы, растворы, шипучие таблетки и др.).
 11. Муколитические средства назначаются чаще всего как компонент комплексной терапии ОРИ и хорошо сочетаются с любыми препаратами, за исключением лекарств, подавляющих кашлевой рефлекс. Сочетание ацетилцистеина и жаропонижающих средств, например парацетамола и ибупрофена, не противопоказано.

Включен
в стандарты
Минздрава РФ¹



- Воздействуя на мокроту, АЦЦ® очищает бронхи и помогает избавиться от кашля²
- Антиоксидантное и противовоспалительное действие
- Нормализует мукоцилиарный клиренс³ и защищает бронхи⁴

АЦЦ®. НЕТ ПРИЧИНЫ КАШЛЯТЬ

¹ Ацетилцистеин включен в стандарты терапии ОРВИ и гриппа у детей и взрослых/Стандарты медико-санитарной и специализированной медицинской помощи. Класс Х. Болезни органов дыхания (J00-J99). www.rosminzdrav.ru

² АЦЦ® разжижает мокроту и облегчает ее отхождение, в результате дыхательные пути освобождаются от мокроты. Кашель как симптом заболеваний органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой мокроты.

³ Симонова О.И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. Вопросы современной педиатрии, 2015, №14 (4), с. 509-513.

⁴ Антиоксидантное действие ацетилцистеина повышает защиту клеток от повреждающего действия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АЦЦ® сироп 20 мг/мл РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002668 МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine)
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, трахеит, ларинготрахеит, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоилиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ацетилцистеину или другим компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, кровохарканье, легочное кровотечение, детский возраст до 2 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, бронхиальная астма, печеночная и/или почечная недостаточность, непереносимость гистамина (следует избегать длительного приема препарата), варикозное расширение вен пищевода, заболевания надпочечников, артериальная гипертензия. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Пациентам, соблюдающим диету, направленную на ограничение потребления натрия необходимо учитывать, что 1 мл сиропа содержит 41,02 мг натрия. При применении ацетилцистеина очень редко сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Нечасто (>1/1000, <1/100) наблюдаются реакции гиперчувствительности, кожный зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, снижение артериального давления, тахикардия; стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, шум в ушах, головная боль, лихорадка.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

RU1711743914

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

SANDOZ A Novartis
Division

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

простуда без призраков
осложнений*



Бронхо-Мунал® 2
активирует **2** вида
ИММУНИТЕТА^{1,2}



* 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 3,5 мг). 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.

РЕКЛАМА

Рег. уд.: П № 11632/01, П № 11633/01

12. «Золотым правилом» муколитической терапии является одновременное выполнение элементов кинези-терапии. ■

Материал впервые был опубликован в журнале «Педиатрия» (прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 4: 40–45.

Литература

1. Генне Н. А., Дронов И. А., Баяндина Г. Н. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей // Доктор.Ру. 2017; 4 (133).
2. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Дифференцированный подход к терапии кашля у детей // РМЖ. 2013; 24: 1153.
3. Worrall G. Acute cough in children // Can Fam Physician. 2011; 57 (3): 315–318.
4. Косенкова Т. В. Особенности муколитической терапии в педиатрической практике. Лекция // Вопр. практической педиатрии. 2016; 4 (11).
5. Shields M. D., Thavagnanam S. The difficult coughing child: prolonged acute cough in children // Cough. 2013; 9 (1): 11.
6. Chang A. B. et al. Use of Management Pathways or Algorithms in Children With Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report // Chest. 2017; 151 (4): 875–883.
7. Kantar A. Update on Pediatric Cough // Lung 2016; 194 (1): 9–14.
8. Chang A. B. Cough: are children really different to adults? // Cough Lond Engl. 2005; 1: 7.
9. Дворецкий Л. И. Муколитические и мукорегулирующие препараты в лечении хронического бронхита // РМЖ. 2005; 15: 1012.
10. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Практическое руководство для врачей / Под ред. Н. А. Генне, А. Б. Малахова. М., 2012.
11. Goldman R. D. Treating cough and cold: Guidance for caregivers of children and youth // Paediatr Child Health. 2011; 16 (9): 564–566.
12. Колосова Н. Г., Шахназарова М. Д., Шаталина С. И. Диагностика и лечение кашля у детей // Мед. совет. 2017; 1: 140–3.
13. Зайцева О. В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему // РМЖ. 2003; 1: 49.
14. Сорока Ю. А., Прохорова И. Н. Муколитическая терапия в педиатрической практике // Здоровье ребенка. 2010; 1: 73–8.
15. Самсыгина Г. А., Зайцева О. В., Корнюшин М. А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. М., 1999.
16. Василевский И. В. Иммунологические аспекты оздоровления часто болеющих детей // Мед. панорама. 2003; 1: 43–6.
17. Илькович М. М., Гембицкая Т. Е., Панина Н. Т. Фармакологическая коррекция нарушений мукоцилиарного клиренса у больных острыми и хроническими заболеваниями легких // Пульмонология. 2009; 6: 101–106.
18. Кобылянский В. И., Окунева Е. Ю. Коррекция мукоцилиарной недостаточности: возможности и перспективы // Тер. архив. 2006; 3: 74–84.
19. Козлов В. С., Шиленкова В. В., Азатян А. С., Крамной А. И. Мукоцилиарный транспорт и двигательная активность цилиарного аппарата слизистой оболочки носа у больных хроническим полипозным риносинуситом // Вестн. оториноларингологии. 2008; 2: 10–3.
20. Озерская И. В., Генне Н. А., Малявина У. С. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините // Лечащий Врач. 2011; 9: 17–20.
21. Рачинский С. В., Таточенко В. К. Болезни органов дыхания у детей. М.: Медицина, 1987.
22. Мельникова И. М., Мизерницкий Ю. Л., Батожагарлова Б. Ц., Логиневская Я. В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2011; 2 (56): 45–50.
23. Симонова О. И. Муколитики в педиатрической практике: рациональный выбор, лечебные эффекты и особенности терапии // Вопр. соврем. педиатрии. 2013; 12 (4): 136–141.
24. Новикова Л., Баранова О., Илькович Ю. Применение ацетилцистеина в клинической пульмонологии // Врач. 2014; 2: 13–16.
25. Braga P., Ziment I., Allegra L. Classification of agents that act on bronchial mucus. Drugs in Bronchial Mucology. New York: Raven Press, 1989; p. 59–67.
26. Государственный реестр лекарственных средств. <http://sites.reformal.ru/grls.rosminzdrav.ru/>.
27. Малахов А. Б., Колосова Н. Г. и др. Терапевтические эффекты амброксола: новые свойства знакомого препарата // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2016; 2: 33–36.
28. Беседина М. В. Ацетилцистеин — новый «старый знакомый» // Практика педиатра. 2007; 5: 64–66.
29. Livingstone C. R. et al. Model systems for the evaluation of mucolytic drugs: acetylcysteine and S-carboxymethylcysteine // J Pharm Pharmacol. 1990; 42 (2): 73–78.
30. Зайцева О. В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // РМЖ. 2009; 19: 1217–1222.
31. Симонова О. И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей // Вопр. соврем. педиатрии. 2015; 14 (4): 509–13.
32. Ушкалова Е. А. Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы // Фарматека. 2007; 17: 30–36.
33. Aruoma O. L., Halliwell B., Hoey B. M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide and hypochlorous acid // Free Radic Biol Med. 1989; 6 (6): 593–597.
34. Biscatti G., Bruschielli M., Damonte G., Capozzi F. Controlled studies of the clinical effects of acetylcysteine in oral administration in respiratory infections in pediatrics // Minerva Pediatrica. 1972; 24: 1075–1084.
35. Kelly G. S. Clinical applications of N-acetylcysteine // Alt Med Rev. 1998; 24 (2): 114–127.
36. Macci A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // Exp Opin Pharmacother. 2009; 10 (4): 693–703.
37. Malerba M., Ragnoli B. Ambroxol in the 21 st century: pharmacological and clinical update // Exp Opin Drug Metab Toxicol. 2008; 4 (8): 1119–1129.
38. Овсянников Д. Ю., Духанин А. С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога // Вопр. практической педиатрии. 2016; 11 (4): 24–32.
39. Rubin B. K. The pharmacologic approach to airway clearance: mucoactive agents // Paediatr Respir Rev. 2006; 7 (Suppl. 1): S215–219.
40. Erzurum S. C. et al. In vivo antioxidant gene expression in human airway epithelium of normal individuals exposed to 100% O₂ // J Appl Physiol Bethesda Md. 1993; 75 (3): 1256–1262.
41. Samuni Y., Goldstein S., Dean O., Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine // Biochim Biophys Acta. 2013; 1830 (8): 4117–4129.
42. Zafarullah M. et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions // Cell Mol Life Sci CMLS. 2003; 60 (1): 6–20.
43. Gillissen A. Anti-inflammatory efficacy of N-acetylcysteine and therapeutic usefulness // Pneumologie. 2011; 65 (9): 549–557.
44. Sadowska A. M. N-Acetylcysteine mucolysis in the management of chronic obstructive pulmonary disease // Ther Adv Respir Dis. 2012; 6 (3): 127–135.
45. Linden M., Wieslander E., Eklund A. et al. Effects of oral N-acetylcysteine on cell content and macrophage function in bronchoalveolar lavage from healthy smokers // Eur Respir J. 1988; 1: 645–650.
46. Kharazmi A., Nielsen H., Bendtzen K. Recombinant interleukin 1 α and β prime human monocyte superoxide production but have no effect on chemotaxis and oxidative burst response of neutrophils // Immunobiology. 1988; 177: 32–39.
47. Eklund A., Eriksson O., Hakansson L. et al. Oral N-acetylcysteine reduces selected humoral markers of inflammatory cell activity in BAL fluid from healthy smokers: correlation to effects on cellular variables // Eur Respir J. 1988; 1: 832–838.
48. Bergstrand H., Bjornson A., Eklund A. et al. Stimulus-induced superoxide radical generation in vitro by human alveolar macrophages from smokers: modulation by N-acetylcysteine

- treatment in vivo // *J Free Radic Biol Med.* 1986; 2: 119–127.
49. *Piperno E, Berssenbruegge D.* Reversal of experimental paracetamol toxicosis with N-acetylcysteine // *Lancet.* 1976; 2 (7988): 738–739.
 50. *Dear J. W., Antoine D. J.* Stratification of paracetamol overdose patients using new toxicity biomarkers: current candidates and future challenges // *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014; 7 (2): 181–189.
 51. *Van Herwaarden C. L., Bast A., Dekhuijzen P. N.* The role of N-acetylcysteine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Neth J Med.* 1995; 47 (2): 45–48.
 52. *Decramer M, Janssens W.* Mucoactive therapy in COPD // *Eur Respir Rev.* 2010; 19 (116): 134–140.
 53. *Roveta A., Debbia E., Schito G., Marchese A.* Comparison of the activity of N-acetylcysteine, ambroxol, bromhexine and sobrerol on *Staphylococcus aureus* biofilms // *GIMMOC.* 2004; 8: 1–12.
 54. *Suer E., Sayrac S., Sarinay E.* et al. Variation in the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine // *J Infect Chemother.* 2008; 14 (4): 333–336.
 55. *Kupczyk M., Kuna P.* Mucolytics in acute and chronic respiratory tract disorders. II. Use for treatment and antioxidant properties // *Pol Merkuriusz Lek.* 2002; 12 (69): 248–252.
 56. *Aylward M., Maddock J.* et al. Clinical evaluation of acetylcysteine in the treatment of patients with chronic obstructive bronchitis: a balanced double-blind trial with placebo-control // *Eur J Respir Dis.* 1980; 61 (111): 81–89.
 57. *Köhler D.* Acetylcystein // *Dtsch Med Wschr.* 1996; 121 (46): 1550.
 58. *Jeannin P.* et al. Thiols decrease human IL-4 production and IL-4-induced immunoglobulin synthesis // *Int Arch Allergy Immunol.* 1997; 113 (1–3): 329–330.
 59. *Wang J.* et al. Cigarette smoke inhibits BAFF expression and mucosal immunoglobulin A responses in the lung during influenza virus infection // *Respir Res.* 2015; 16: 37. DOI: 10.1186/s12931-015-02-01.
 60. *Ercal N.* et al. A role for oxidative stress in suppressing serum immunoglobulin levels in lead-exposed Fisher 344 rats // *Arch Environ Contam Toxicol.* 2000; 39 (2): 251–256.
 61. *Trastotenojo M. S., Harsoyo N., Sachro A. D.* et al. Use of acetyl cysteine in respiratory tract disease in children // *Paediatrica Indonesiana.* 1984; 24: 1–10.
 62. *Bellomo G., Giudice S.* Controlled study on the efficacy of a combination «thiamphenicolacetylcysteine» in oral administration in respiratory infections in pediatrics // *Clin Pediatrics.* 1972; 54: 30–51.
 63. *Bellomo G.* Comparative study of the efficacy of acetylcysteine by the oral and intramuscular routes in acute respiratory affections in pediatrics // *Minerva Pediatr.* 1973; 25: 844–849.
 64. *Caramia G., Bizzarri V., Compagnoni L., Gregorini S.* Combined anti biotic plus mucolytic treatment in broncho-pulmonary disease: cefuroxime plus acetylcysteine // *Curr Ther Res Clin Exp.* 1984; 36: 658–663.
 65. *Ramenghi M., Sabayini G., Mengoni M.* Combined antibiotic plus mucolytic treatment for recurrent bronchial diseases in infancy // *Curr Ther Res.* 1984; 36: 664–667.
 66. *Santangelo G., Lombardo S., Giannotti G. A.* combination of cefuroxime and N-acetylcysteine for the treatment of lower respiratory tract infections in children // *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1985; 23: 279–281.
 67. *Fiocchi A., Vignati B., Sala M.* et al. A new N-acetylcysteine formulation in acute bronchopneumopathy in children // *Giornale Italiano Delle Malattie del Torace.* 1989; 43: 327–334.
 68. *Camurri S., Marengo G.* Clinical evaluation of the safety and efficacy of a new pharmaceutical formulation of bromhexine compared to N-acetylcysteine in pediatric patients with acute bronchitis // *Gazzetta Medica Italiana.* 1990; 149: 45–48.
 69. *Amir J., Wilunsky E., Zelikovic I., Reisner S. H.* Acetylcysteine for severe atelectasis in premature infants // *Clin Pharm.* 1985; 4: 255.
 70. *Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J.* Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis // *Eur J Res Dis Suppl.* 1980; 61 (111): 70–73.
 71. *Szekely E., Farkas E.* Treatment of chronic bronchitis with oral acetylcysteine in children // *Eur J Res Dis Suppl.* 1980; 61 (111): 142.
 72. *Volkl V. K. P., Schneider B.* Treatment of airway diseases with N-acetylcystein. An open therapeutic observational study involving 2512 patients // *Fortsch Med.* 1992; 10: 346–350.
 73. *Zens V. M.* Clinical trial with a mucolytic agent, acetylcysteine, in children with bronchitis // *Fortsch Med.* 1967; 85: 206–207.
 74. *Chalumeau M., Duijvestijn Y. C. M.* Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Issue 5. Art. No.: CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
 75. *Naz F., Raza A. B., Ijaz I., Kazi M. Y.* Effectiveness of nebulized N-acetylcysteine solution in children with acute bronchiolitis // *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014; 24 (6): 408–411. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
 76. *Пикуза О. И., Закирова А. М.* Роль ацетилцистеина в лечении бронхолегочной патологии у детей // *РМЖ.* 2009; 2: 82–84.
 77. *Локушина Э. Э., Зайцева С. В., Зайцева О. В.* Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями // *Вопр. практ. педиатрии.* 2011; 6 (1): 67–72.
 78. *Volkl V. K. P., Schneider B.* Therapy of respiratory tract diseases with N-acetylcysteine. An open therapeutic observation study of 2,512 patients // *Fortschr Med.* 1992; 110 (18): 346–350.
 79. *Gerards H. H., Vits U.* Therapy of bronchitis. Successful single-dosage treatment with N-acetylcysteine, results of an administration surveillance study in 3,076 patients // *Fortschr Med.* 1991; 109 (34): 707–710.
 80. *Ernst E.* et al. Adverse drug reactions to herbal and synthetic expectorants // *Int J Risk Safety Med.* 1995; 7: 219–225.
 81. *Локушина Э. Э., Зайцева О. В.* Эффективность и безопасность ацетилцистеина в педиатрической практике // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2012; 1: 72–76.
 82. *Bailey B.* et al. Management of allergoid and anaphylactoid reactions to IV N-acetylcysteine (ACC) // *AACCT Abstracts.* 1996; 585–586.
 83. *PSUR 2015. Periodic Safety Update Report 3 (PSUR 3) for acetylcysteine — containing products Sandoz International GmbH, Holzkirchen Germany.* 01 Oct 2012–13 Sep 2015, of 06.11.2015.
 84. *Demoulin-Alexikova S., Plevkova J.* et al. Impact of Air Pollution on Age and Gender Related Increase in Cough Reflex Sensitivity of Healthy Children in Slovakia // *Front Physiol.* 2016; 7: 54.
 85. *Ioan I., Poussel M.* et al. What is chronic cough in children? // *Front Physiol.* 2014; 5: 322.
 86. *Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы. Методические рекомендации.* Изд. 4-е, перераб. и доп. / Под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. М.: МГНЦ, 2011.
 87. *Чикина С. Ю.* Флуимуцил: разнообразие лекарственных форм и способов доставки. Пульмонология и аллергология. 2007; 3: 42–6.
 88. *Holdiness M. R.* Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine // *Clin Pharmacokinet.* 1991; 20 (2): 123–134.
 89. *Сорока Н. Д.* Муколитическая терапия затяжных вариантов течения заболеваний органов дыхания у детей // *Вопр. современ. педиатрии.* 2008; 7 (4): 111–114.
 90. *Симонова О. И.* Особенности применения и эффективность N-ацетилцистеина при респираторной патологии у детей // *Врач.* 2010; 2: 56–61.
 91. *Симонова О. И.* Особенности применения муколитиков прямого типа действия в практике педиатра // *Вопр. современ. педиатрии.* 2011; 1 (10): 153–159.
 92. *Муколитики в борьбе с кашлем. Материалы XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Эффективная фармакотерапия // Пульмонология и оториноларингология.* 2011; 3.

Использование интерферонов в профилактике и лечении респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей

Н. Д. Ющук¹, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

О. С. Хадарцев

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

Резюме. В статье представлен анализ отечественных и зарубежных публикаций, отражающих эпидемиологические особенности гриппа и респираторных вирусных инфекций. Показана эффективность вакцинации против гриппа, проводимой на протяжении последних 17 лет. Представлены результаты применения интерферона, начиная с первых лет после его открытия. Описана структура заболеваемости ОРВИ и гриппом с выделением возрастных групп, наиболее вовлеченных в эпидемический процесс. Проведенный анализ материалов позволяет констатировать, что своевременное (в период эпидемического подъема заболеваемости ОРВИ) применение препаратов рекомбинантного интерферона для профилактики и лечения позволяет снизить заболеваемость гриппом и ОРВИ, в первую очередь в организованных детских коллективах и среди контингентов, относящихся к группе риска.

Ключевые слова: грипп, острые респираторные вирусные инфекции, эпидемическая вспышка, эпидемический сезон, интерферон.

Abstract. The article analyzes national and foreign publications covering epidemiologic features of influenza and respiratory viral infections. Efficiency of vaccinations against influenza which has been held during the last 17 years, was shown. The results of interferon application, starting from the first years since it was discovered, were presented. The structure of ARVI and influenza morbidity, with allocation of age groups which were mostly involved in the epidemiologic process, was described. The material analysis allows to conclude that, in the period of epidemiologic increase in ARVI morbidity, timely application of recombinant interferon preparations for prevention and treatment allows to reduce influenza and ARVI morbidity, first of all, in organized groups of children and among the contingent under the risk.

Keywords: influenza, acute respiratory viral infections, epidemic outbreak, epidemic season, interferon.

Респираторные вирусные инфекции, в число которых входит и грипп, всегда представляли серьезную проблему общественного здравоохранения [1, 2]. Только за последние 100 лет зарегистрировано, описано и изучено 4 пандемии и 2 глобальные эпидемии гриппа, во время которых по разным оценкам умерло более 50 млн человек [3]. Несмотря на то, что человечество борется с гриппом на протяжении столетия, значительные успехи в борьбе с этой инфекцией достигнуты лишь в последние десятилетия.

За время изучения вирусов гриппа после их выделения от больных людей (1933 г. — вирус гриппа типа А; 1940 г. — вирус гриппа типа В; 1947 г. — вирус гриппа типа С) было установлено, что только вирус гриппа типа А спосо-

бен к пандемическому распространению. Он вызывает ежегодные сезонные эпидемии и поражает не только людей, но и различных животных [4, 5]. Вирусы гриппа вызывают ежегодные сезонные эпидемии среди населения, а разные его подтипы широко циркулируют среди животных. У вирусов гриппа типа А обнаружено 17 вариантов гемагглютинина (Н) и 10 вариантов нейраминидазы (N). Вирусы гриппа типа А подразделяют на подтипы, в соответствии с сочетаниями 2 видов белков вируса (Н и N), расположенных на его поверхности.

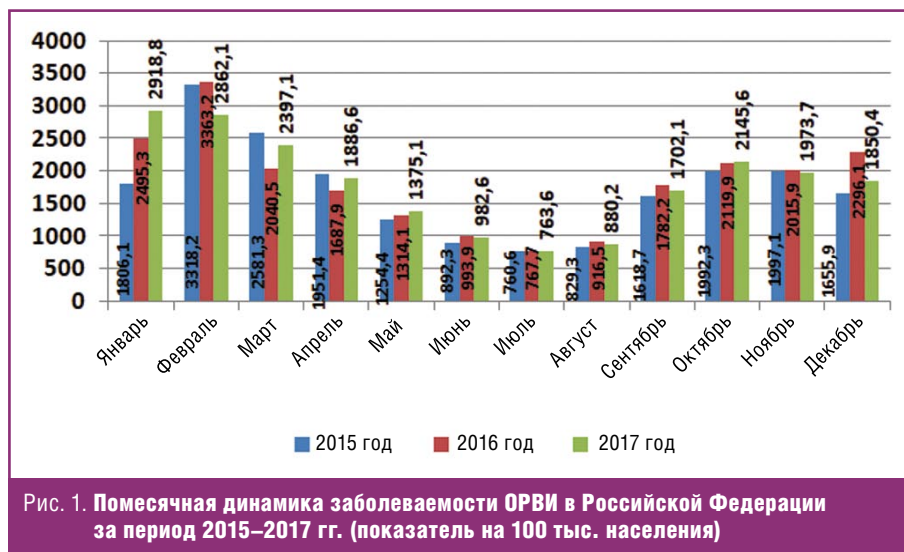
Гемагглютинин связывает вирус гриппа с рецепторами клеток-мишеней человека, а нейраминидаза участвует в высвобождении новых вирусных частиц. РНК вируса гриппа состоит из фрагментов, которые кодируют синтез различных вирусных белков. Эта фрагментарность и определяет изменчивость вируса, так как при воспроизведении РНК легко возникают «ошибки» в расположении

этих фрагментов по отношению друг к другу, что и приводит к мутациям и рекомбинациям [5].

У вируса гриппа постоянно происходят мутации в генах, кодирующих структуру гемагглютинина и нейраминидазы. Такие изменения называют «антигенным дрейфом». В результате этого возникают сезонные эпидемии, когда в основном болеют дети и те взрослые, которые раньше не встречались с похожим вирусом. Если же в клетки человека, птицы или животного попадут одновременно два разных подтипа вируса гриппа, то между ними возможна рекомбинация генов (реассортация). Возникает новый подтип вируса, у которого на поверхности будет находиться «смесь» родительских антигенов «Н» и «N». Такие изменения называют «антигенный шифт».

Этот новый подтип вируса гриппа может за один-два года поразить на нашей планете огромное количе-

¹ Контактная информация:
prof.uyshuk@gmail.com



ство людей любого возраста, поскольку у них нет к нему адаптивного иммунитета. При этом заболевание может протекать тяжелее, возрастет в несколько раз летальность от гриппа и от его осложнений. Такие глобальные эпидемии (пандемии) на разных полушариях начинаются в разные сезоны года [5].

Антигенная изменчивость вируса позволяет ему ускользать от воздействия иммунной системы организма человека. Благодаря этому новый антигенный подтип вируса гриппа избегает сдерживающего эффекта коллективного иммунитета, приобретенного населением в период предыдущих эпидемий. Появление совершенно новых вариантов вируса гриппа типа А происходит нерегулярно. Эти события непредсказуемы и, как правило, могут быть неожиданными [6].

В отличие от большинства вирусов, вызывающих острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), вирус гриппа отличается высокой вирулентностью, контагиозностью, низкой иммуногенностью и чрезвычайно высокой изменчивостью. Кроме того, разные подтипы вируса гриппа типа А способны инфицировать и циркулировать в организме не только человека, но и животных. Поэтому существует реальная угроза появления новых вирусов гриппа за счет реассортации «свиного», «птичьего» и других вирусов на основе скрещивания свиного, птичьего и других вирусов [6].

Благодаря значительным и впечатляющим успехам в результате применения программ вакцинопрофилактики в борьбе с инфекционными болезнями удалось добиться многократного снижения заболеваемости, прежде всего инфекциями дыхательных путей.

Вместе с тем ежегодно в мире до 2 млрд человек переносят инфекционные заболевания, из которых около 17 млн умирают. Ежегодно возникают эпидемии сезонного гриппа и респираторных вирусных инфекций, во время которых регистрируют до 5 млн случаев тяжелого гриппа, из которых до 500 000 имеют летальный исход [2].

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно каждый взрослый человек «болеет» острыми респираторными инфекциями 2–4 раза, школьник — до 4–5 раз, дошкольник — до 6 раз, а ребенок в возрасте до 1 года имеет от 2 до 12 эпизодов болезни [2, 7].

Во время сезонных подъемов заболеваемости ОРВИ и гриппа в эпидемический процесс вовлекается до 20% населения, половину которых составляют дети в возрасте до 14 лет.

Анализ помесечной динамики заболеваемости ОРВИ и гриппом в Российской Федерации за 2015–2017 гг. показывает, что случаи заболеваний регистрируются круглый год, и только в течение трех месяцев с июня по август отмечается спад заболеваемости. В период эпидемического сезона с октября по апрель выявляют самые высокие показатели заболеваемости, особенно в январе–марте (рис. 1).

Для современной эпидемической ситуации ОРВИ и гриппа характерно распространение заболеваний в основном среди городских жителей, на долю которых приходится около 85% всех заболеваний. При ОРВИ на долю детей в возрасте до 17 лет приходится более 70% всех заболеваний.

Наиболее вовлечены в эпидемический процесс ОРВИ и гриппа дети первых лет жизни и подростки. Причем среди заболевших на детей возрастной группы от 3 до 6 лет, посещающих детские дошкольные организации, приходится более 80% случаев (рис. 2).

На протяжении последнего десятилетия в Российской Федерации ежегодно регистрируют до 35 млн случаев инфекционных (паразитарных) заболеваний, из них более 90% случаев приходится на ОРВИ и грипп, которыми в течение года переболевает до 30% населения Российской Федерации [7]. На долю заболеваний, вызываемых респираторными вирусами и вирусами гриппа, приходится до 40% больничных листов, а экономический ущерб от них составляет до 100 млрд рублей в год, т. е. более

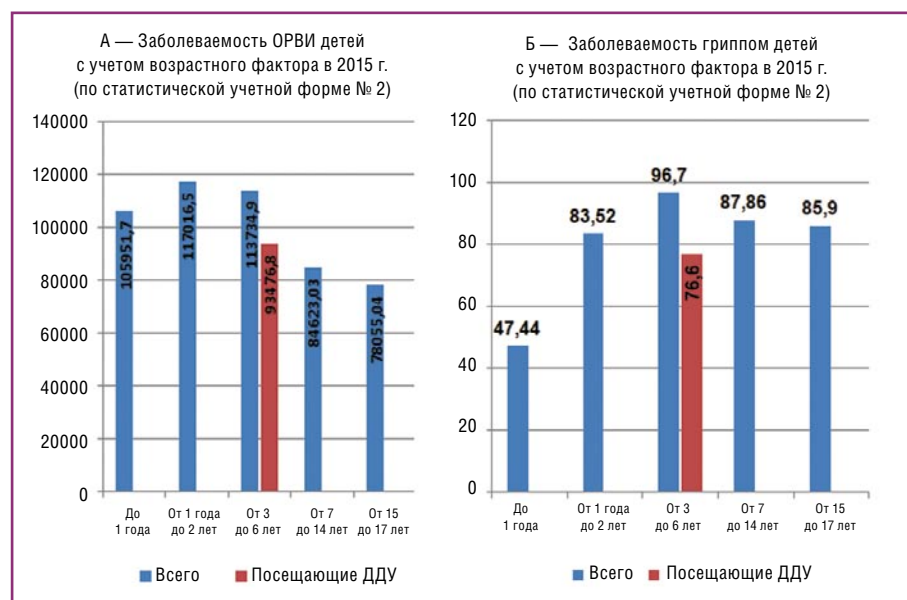


Рис. 2. Распределение заболеваемости ОРВИ и гриппом среди различных возрастных групп детей в Российской Федерации по форме № 2 (показатель на 100 тыс. населения)

80% совокупного ущерба от инфекционных заболеваний [6, 7].

Для нашей страны, также как и для всех стран мира, значительный социально-экономический ущерб от ОРВИ обусловлен высокими показателями заболеваемости, разнообразием вирусов, вызывающих клинически сходную картину. В настоящее время известно более 200 вирусов, вызывающих сходные заболевания [5, 7].

В Российской Федерации и странах северного полушария в настоящее время ОРВИ, включая грипп, остаются по-прежнему массовыми инфекционными болезнями [6].

По мнению ВОЗ самым эффективным научно обоснованным методом борьбы с гриппом является вакцинопрофилактика. Эффективность вакцинации против гриппа доказана многолетним мировым опытом и может составлять 70–90%. Для достижения эффекта вакцинации необходимо ежегодно охватывать прививками против гриппа не менее 75% людей в каждой группе высокого риска заражения [2, 8].

Результаты вирусологического мониторинга, проводимого ВОЗ, показали растущую резистентность штаммов вирусов к противовирусным препаратам. Наличие нежелательных явлений при их приеме, противопоказаний и ограничений к применению подчеркивает большую значимость вакцинопрофилактики [8].

Ежегодно увеличивающийся охват населения прививками против гриппа в Российской Федерации привел к снижению заболеваемости среди контингентов населения, входящих в группы риска, что подтверждено данными Минздрава России и Роспотребнадзора, среди которых достигается наиболее высокий процент охвата вакцинации. Постоянное планомерное увеличение объема прививок против гриппа среди контингентов, подлежащих вакцинации, позволило достичь в 2017 г. самого высокого охвата прививками за все годы проведения иммунизации (67,3 млн человек, т. е. 46,6% населения).

В 2017 г. по сравнению с 2000 г. на фоне увеличения охвата населения прививками против гриппа в 4,3 раза показатель заболеваемости гриппом в Российской Федерации снизился в 85 раз (с 2973,3 на 100 тыс. нас. до 34,93 на 100 тыс. нас. соответственно) (рис. 3).

Несмотря на резкое снижение заболеваемости гриппом за последние десятилетия в стране, по данным

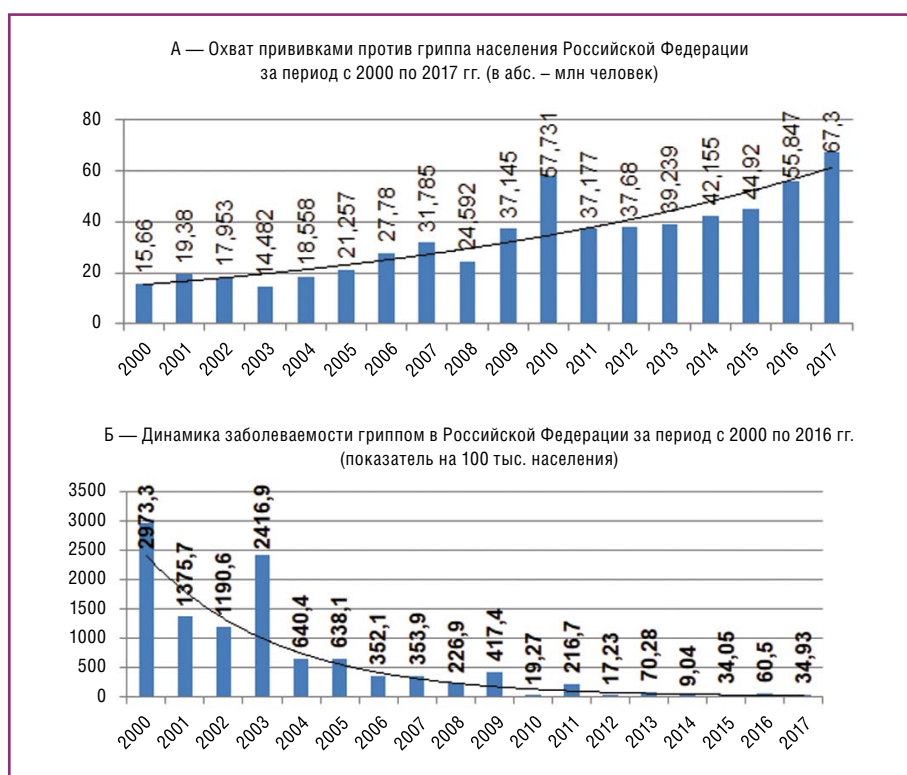


Рис. 3. Многолетняя динамика заболеваемости гриппом и охват прививками в Российской Федерации за период 2000–2017 гг.

Заболеваемость ОРВИ в Российской Федерации за период 2014–2017 гг. (по Форме № 1)

Таблица

Показатели	Годы			
	2014	2015	2016	2017
Всего (абс.)	28 156 985	30 130 692	31 706 594	31 825 739
Показатель на 100 тыс. населения	19 662,5	20 657,7	21 703,4	21 738,0
Дети до 17 лет (абс.)	20 794 646	21 903 716	22 992 895	23 252 125
Показатель на 100 тыс. населения данной возрастной группы	77 836,3	79 480,4	81 910,9	81 056,7

Роспотребнадзора, ежегодно около 30 млн случаев заболеваний ОРВИ, включая грипп, регистрируются во всех субъектах Российской Федерации (табл.).

Только вакцинопрофилактика гриппа не может решать в полной мере проблему ОРВИ, так как у привитых формируются антитела только к штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, а в этиологической структуре ОРВИ в настоящее время вирусы гриппа занимают от 5% до 15% (рис. 4). Против других респираторных вирусных заболеваний специфическая профилактика не разработана. Кроме того, не все вакцинируемые отвечают формированием протективного иммунитета, а также вакцины против гриппа не могут использоваться в разгар эпидемии [7].

Поэтому профилактика гриппа и ОРВИ должна быть комплексной, включая проведение неспецифиче-

ской профилактики с широким применением противовирусных препаратов и лекарственных средств, которые могут оказывать существенное влияние как на предупреждение возникновения заболеваний, так и на благоприятный исход возникшего заболевания.

Среди средств неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ особое место занимают препараты интерферонового ряда. Впервые интерферон (ИФН) был получен в 1957 г. и описан английским вирусологом Аликом Айзексом как «белок, значительно меньший, чем иммуноглобулины, который производится клетками различных видов животных после заражения живыми или инактивированными вирусами и способный ингибировать рост разнообразных вирусов в клетках тех же видов животных в дозах, нетоксичных для клеток». Первые исследования интер-



ферона, проведенные английскими учеными, показали его эффективность при лечении кератита, вызванного вирусом осповакцины [9].

Антибактериальные препараты бесцельны против болезней, возбудителями которых являются вирусы. Поэтому некоторые исследователи называют интерферон «противовирусным антибиотиком» широкого спектра действия, так как интерферон образуется живыми клетками и способен угнетать вирусы и задерживать размножение почти всех известных вирусов, в то же время оставаясь безвредным для организма [9].

В 1960 г., уже через три года после открытия ИФН, в Советском Союзе в лаборатории новых антибиотиков Центрального института усовершенствования врачей (ныне ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России), которую возглавляла Зинаида Виссарионовна Ермольева, впервые был получен противовирусный препарат интерферона — человеческий лейкоцитарный ИФН для интраназального введения [9].

В 1961 г. английский вирусолог Д. А. Тиррелл впервые исследовал на себе и на своих сотрудниках перспективу интраназального применения ИФН для профилактики респираторных заболеваний и гриппа. Предварительное закапывание в нос ИФН и последующее заражение вирусом Коксаки вызывало лишь легкое недомогание, но не заболевание, в то же время никаких побочных симптомов от применения интерферона у испытуемых не отмечалось [9].

В СССР уже в 1962 г. на добровольцах был получен адъювантный эффект отечественного ИФН при вакцинации, и он был впервые применен для лечения тяжелой формы гриппа, а также как профилактическое средство. В 1964 г. этот препарат с успехом применялся в глазной клинике для лечения вирусного кератоконъюнктивита. В дальнейшем исследования подтвердили безопасность и эффективность лечения вирусных конъюнктивитов с помощью ИФН [9].

Отечественный человеческий лейкоцитарный ИФН для интраназального введения стал первым препаратом, получившим широкое применение в практике здравоохранения Советского Союза.

Во время эпидемии гонконгского гриппа 1968–1969 гг. в СССР была показана высокая эффективность интраназального применения лейкоцитарного ИФН у детей и взрослых.

Однако оказалось, что человеческий лейкоцитарный ИФН имеет недостатки, заключающиеся в низкой степени очистки от вирусных частиц (например, вирусов гепатитов и др.). Эта проблема была решена в середине 80-х гг. прошлого столетия, когда с помощью методов генной инженерии был получен рекомбинантный ИФН, идентичный ИФН человека по аминокислотному составу [9].

После проникновения вируса в организм человека, в большинстве случаев иммунная система реагирует выработкой антител, защитный титр которых появляется на 10–14 день, достигая максимума еще через две недели. Преимущество интерферона заключается в том, что его выработка начинается практически сразу после проникновения вируса

в организм, достигая максимума уже на 2-й день. Поэтому ИФН считают первой линией защиты организма от вирусов (рис. 5).

Интерфероны как эндогенные иммуномодуляторы можно отнести к полифункциональным биорегуляторам. Они определяют феномен невосприимчивости клеток к повторному заражению вирусом и обладают комбинированным свойством этиотропного и иммуномодулирующего действия, что позволяет включать их в комплексное лечение гриппа и ОРВИ [8].

В настоящее время наиболее изученными и широко применяемыми являются интерфероны первого типа: ИФН-α и ИФН-β. Действие этих ИФН защищает генетическую информацию клеток хозяина от изменений генома, вызываемого вирусами, и ограничивает пролиферацию поврежденных клеток. При обнаружении патогенных микроорганизмов, вирусов и бактерий макрофаги и дендритные клетки производят ИФН 1-го типа (ИФН-α и ИФН-β). Плазматоидные дендритные клетки вырабатывают ИФН-α, а фибробласты и эпителиальные клетки — ИФН-β. При действии ИФН 1-го типа на дендритные клетки и макрофаги усиливается воздействие на Т- и В-клетки, приводящее к увеличению выработки специфических к вирусу антител.

Интерфероны оказывают действие на все клетки иммунной системы, на продукцию ИФН-α, синтезируемого на первых этапах иммунного ответа, и служат мощными активаторами продукции ИФН-γ, еще задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами [8].

Следует учитывать, что не у всех людей иммунная система способна адекватно реагировать как на внедрение в организм вируса, так и на введение вакцины.

Оптимальная комплексная профилактика ОРВИ, включая грипп, должна проводиться по двум основным направлениям: специфическая иммунопрофилактика и неспецифическая, направленная на усиление иммунорезистентности организма, преимущественно школьников и других возрастных групп риска, с применением в том числе препаратов ИФН.

Одна из основных причин частых и повторных ОРВИ и более тяжелого течения гриппа — несостоятельность местного иммунитета. Учитывая это обстоятельство, неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ в первую очередь должна быть направлена на усиление защитных свойств слизи-

стых оболочек верхних дыхательных путей, что возможно при использовании иммуномодуляторов местного действия. Многочисленные исследования по применению, в рамках профилактических программ, ИФН- $\alpha 2b$, доказывали его эффективное противовирусное действие при всех респираторных инфекциях.

Установлено, что местное применение препаратов рекомбинантного интерферона (капли, мази и др.) оказывается эффективным за счет достижения высоких концентраций активного вещества непосредственно в очаге поражения, при этом развитие аутоиммунных процессов минимизируется [8].

В современных условиях в практике здравоохранения успешно применяют различные противовирусные средства, среди которых достойное место занимают интерферонсодержащие препараты (Гриппферон, Генферон, Реаферон, Виферон, Альфаферон).

Исследования, проводимые на протяжении последних лет, подтвердили, что одним из наиболее эффективных, безопасных и доступных препаратов рекомбинантного интерферона, которые применяются как с профилактической, так и лечебной целью при гриппе и различных ОРВИ, является препарат интерферона — Гриппферон. Данный препарат производится в виде готовых форм — стабильные назальные капли и спрей дозированного применения, а для людей с аллергическим ринитом выпускается мазь назальная с лоратадином.

Гриппферон содержит ИФН- $\alpha 2b$ человеческого рекомбинантного не менее 10000 МЕ/мл. Полимерная основа в составе препарата обеспечивает более прочный контакт с клетками слизистой оболочки носа и способствует проникновению интерферона в межклеточное пространство. Препарат не имеет аналогов в мире и разрешен к применению у взрослых и детей с первых дней жизни.

Многолетний опыт изучения Гриппферона подтверждает его противовирусное действие для большинства респираторных вирусов, вызывающих ОРВИ. Особенность Гриппферона — прямое воздействие на первопричину заболевания — препарат предотвращает репродукцию вирусов в зараженном организме. Профилактическое использование препарата в организованных коллективах способствовало снижению заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2,5–3,5 раза. Своевременное назначение ИФН- $\alpha 2b$, особенно на ранних стадиях заболевания, приводит

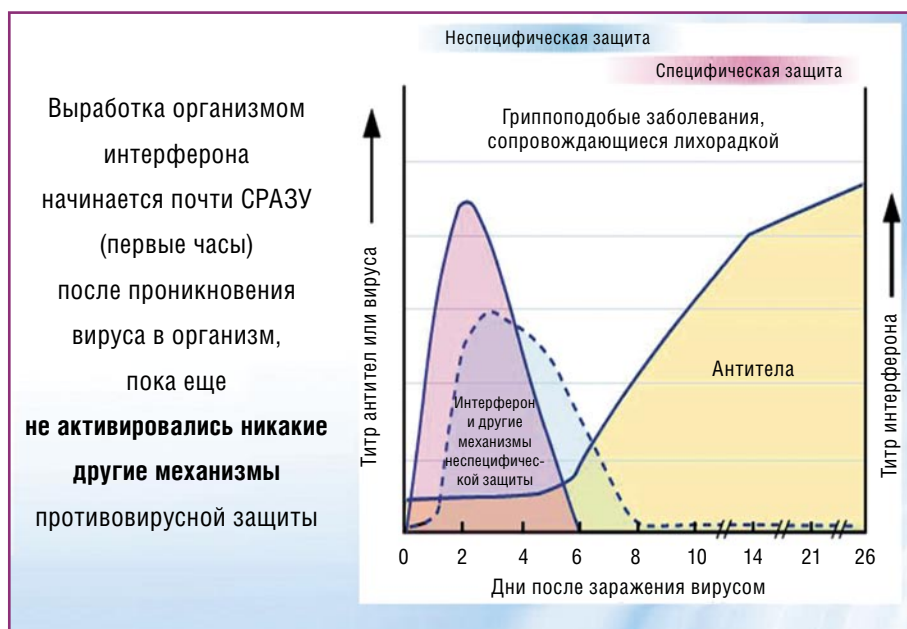


Рис. 5. Интерферон — первая линия защиты организма от вирусов

к сокращению продолжительности болезни на 30–50%. Преимуществом препарата Гриппферон является то, что он может использоваться не только для профилактики, но и для лечения гриппа и ОРВИ у новорожденных, детей, беременных, взрослых, пожилых людей и пациентов с сопутствующими хроническими инфекциями, вариантами аллергозов, независимо от состояния их иммунного статуса [10–12].

Убедительная клиническая эффективность и переносимость препарата Гриппферон была показана на 7500 пациентах, применявших препарат как с лечебной, так и профилактической целью, не было зарегистрировано осложнений и побочных эффектов [13].

Клинико-лабораторная оценка использования препарата Гриппферон, капли назальные у детей с острой респираторной патологией в лечебных и оздоровительных учреждениях достоверно подтвердила его эффективность — сокращение сроков проявления катарального синдрома (ринит, кашель, гиперемия зева), интоксикации и лихорадки. При использовании препарата в санаториях бронхолегочного профиля было установлено, что снижалась частота повторных ОРВИ [14].

При изучении действия препарата Гриппферон, капли назальные у недоношенных детей в первые 7 недель жизни, имевших контакты с заболевшими ОРВИ, было показано снижение случаев заболевания (в 3,5 раза), а также сокращение как длительности заболевания (в 1,3 раза), так и частоты развития

осложнений (в 9,2 раза). Индекс профилактической эффективности составил 9,2 [15].

Проведенное в Ивановском НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова (ФГБУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова МЗ РФ) изучение эффективности применения препарата Гриппферон у недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела и контактировавших с больными ОРВИ, показало, что у 38,5% детей из группы наблюдения заболевание не наступило, тогда как в группе сравнения заболело 96,2% детей. Средняя продолжительность клинического проявления заболевания была почти в два раза короче у детей из группы наблюдения по сравнению с детьми контрольной группы (6,4 против 11,5 дня соответственно). Частота осложнений в группе наблюдения составила 5,7%, тогда как в группе сравнения — у каждого пятого ребенка [16]. Аналогичный результат, показавший эффективность применения препарата Гриппферон, был получен и у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, контактировавших с больными ОРВИ.

На кафедре инфекционных болезней РМАНПО (ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ) была проведена неспецифическая профилактика ОРВИ и гриппа препаратом Гриппферон среди медицинских работников групп риска в период эпидемического сезона 2016–2017 гг. В группу риска вошли все сотрудники кафедры,

а также медицинский персонал инфекционного отделения больницы.

Профилактическое применение препарата Гриппферон проведено в два этапа: первый совпал с пиком заболеваемости гриппом в осенне-зимний период, а второй — с началом второй волны эпидемической заболеваемости, что позволило всем наблюдаемым из группы риска избежать заболевания ОРВИ и гриппом.

Таким образом, в рамках неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ важное значение имеет своевременное применение, как с профилактической, так и с лечебной целью, препаратов, содержащих интерферон. Широкое использование в практике здравоохранения препаратов на основе рекомбинантных интерферонов, в частности препарата Гриппферон, уже сегодня может привести к значительному снижению заболеваемости населения ОРВИ и гриппом, а также снизить частоту эпидемических вспышек, в первую очередь в организованных коллективах и среди контингентов, относящихся к группам риска. ■

Литература

1. ВОЗ. Информационный бюллетень № 211. Грипп. Март 2014 г.
2. ВОЗ. Информационный бюллетень. Грипп. Ноябрь 2016 г.
3. Покровский В. И., Онищенко Г. Г., Черкасский Б. Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина, 2003. С. 184–214.
4. Беляева Н. М., Тетова В. Б. Грипп. М., 2011. С. 7–11, 59.
5. Смородицев А. А. Таинственный вирус. СПб, 2014. С. 26–34.
6. Сергеев В. П., Филатов Н. Н. Человек и его паразиты. Соперничество геномов и молекулярное взаимодействие. М.: Наука, 2010. С. 322–334.
7. Селькова Е. П., Калюжин О. В. ОРВИ и грипп. Монография. М., 2015. 224 с.
8. Лусс Л. В., Ильина Н. И. Грипп. Профилактика, диагностика, терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 120 с.
9. Денисов Л. А., Шолохов И. В. Открытие интерферона и его клиническое применение // Инфекционные болезни. 2017, № 1. С. 23–31.
10. Гапонюк П. Я., Кузьминская Л. М. Клиническая и эпидемиологическая эффективность препарата «Гриппферон, капли в нос» при ОРВИ и гриппе // Санитарно-гигиенический вестник. 2002, № 1. С. 26–27.
11. Гапонюк П. Я., Дорошенко Е. М. Роль российского препарата Гриппферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ // Поликлиника. 2008, № 5. С. 22–24.
12. Гапонюк П. Я., Щипанова А. И. Применение Гриппферона для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа у беременных женщин / XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. М., 2007. С. 539.
13. Панова И. А., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Чаша Т. В. Профилактика гриппа и острых вирусных инфекций у беременных и новорожденных // Инфекционные болезни. 2017, № 1. С. 32–41.
14. Феклисова Л. В. Клинико-лабораторная оценка использования препаратов интерферона у детей с острой респираторной патологией в лечебных и оздоровительных учреждениях // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012, № 1. С. 71–75.
15. Филькина О. М., Васильева Т. П., Чумаков А. С., Филькина Е. В. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций у недоношенных детей, в том числе родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, препаратом интерферона альфа-2b // Журнал международной медицины. 2013, № 4 (5). С. 97–100.
16. Чаша Т. В., Васильева Т. П., Сотникова Н. Ю., Шилова Н. А., Лицова А. О. Об опыте клинического применения препарата «Гриппферон, капли назальные» у недоношенных детей. Информационно-методическое письмо. ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России. Иваново, 2017. 38 с.

IX ОБЩЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

НЕДЕЛЯ
МЕДИЦИНСКОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
2018
2–6 апреля

www.medobr.confreg.org

12+
Реклама

Сезонный аллергический ринит: локальные особенности

Х. А. Янаева*

Д. Ш. Мачарадзе**, ¹, доктор медицинских наук, профессор

К. К. Авилов***, кандидат физико-математических наук

* Медицинский центр «Планета здоровья», Урус-Мартан

** ФГАОУ ВО РУДН, Москва

*** ФГБУН ИВМ им. Г. И. Марчука РАН, Москва

Резюме. Распространенность сезонного аллергического ринита с/без бронхиальной астмы у сенситизированных пациентов зависит от многих факторов внешней среды: климато-географического положения региона, экспозиции пыльцы, коморбидных заболеваний и т. п. Изучение локальных особенностей респираторной аллергии имеет важное значение для планирования профилактики и правильной фармакотерапии. Во всем мире наиболее рекомендуемой группой препаратов для лечения аллергического ринита являются интраназальные кортикостероиды (будесонид, мометазон, флутиказона пропионат и т. п.). При умеренной или тяжелой форме аллергического ринита и преобладании заложенности носа интраназальные кортикостероиды являются препаратами первой линии лечения.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, распространенность, респираторная аллергия, аллергический риноконъюнктивит, бронхиальная астма, эпидемиология, Чеченская Республика, кожные пробы, будесонид.

Abstract. The prevalence of seasonal allergic rhinitis with/without bronchial asthma in sensitized patients depends on many environmental factors: climatic and geographical location of the region, exposure to pollen, co-morbid diseases, etc. Study of local features of Respiratory Allergy is important for the planning of prevention and proper pharmacotherapy. In the whole world, patients are prescribed intranasal glucocorticosteroid medications (budesonide, mometasone, fluticasone propionate, etc.). In moderate or severe form of allergic rhinitis, and prevalence of stuffiness in nose, intranasal corticosteroids are the drugs of the first line of treatment.

Keywords: seasonal allergic rhinitis, prevalence, respiratory allergy, allergic rhinoconjunctivitis, asthma, epidemiology, Chechnya, skin prick test, budesonide.

Сегодня респираторная аллергия — аллергический ринит (АР) с/без конъюнктивита (АРК) и бронхиальная астма (БА) — составляет основную часть аллергических заболеваний в Европе [1]. В США АР страдает до 14% детей и взрослых, а распространенность БА весьма существенно различается в разных странах (от 4% до 18%) [2]. Как неоднократно подчеркивает в недавнем многоцентровом исследовании акад. А. Г. Чучалин, в России, как и во всем мире, имеет место гиподиагностика БА и АР [3]. Так, если по данным ранних эпидемиологических исследований от 2014 г. в РФ БА страдали 6–8% взрослых и до 12% детей [4], то в реальности таких пациентов с БА среди взрослых оказалось почти в 3–4 раза больше (25,7%), а с АР — 18,2% [3]. Кроме методологических аспектов исследований, совершенно очевидно, что эпидемиологические показатели сильно зависят от используемых диагностических процедур, дефиниций заболевания в разных странах, дизайна, научных ресурсов и т. п. Важное значение имеют также уровень знаний врача любой специальности, организационные факторы, которые влияют на качество медицинского обслуживания каждого пациента, доступность специализированной медицинской помощи и т. п. [3, 5, 6].

На распространенность респираторной аллергии влияют не до конца известные генетические факторы, а также совершенно разные внешние условия и факторы риска (пол, семейная атопия, ранняя сенсibilизация, экспозиция различных аллергенов, пище-

вая аллергия, атопический дерматит и т. п.). В связи с этим огромный интерес представляет многолетний сравнительный анализ влияния различных факторов риска на распространенность аллергических заболеваний среди пациентов, проживающих в двух соседних регионах с одним из самых контрастных социально-экономических различий в мире — в Финской Карелии (Финляндия) и Республике Карелия (РФ) [6]. Последние исследования подтверждают, что точная идентификация хронических респираторных заболеваний тесно связана с гетерогенностью (фенотипами) каждого заболевания, коморбидностью, отсутствием доступных и неинвазивных биомаркеров, а также рядом других причин, которые приводят к их гиподиагностике [7]. В свою очередь, отсутствие своевременной терапии, принятия превентивных мер и несоблюдение режима лечения сопровождаются увеличением расходов и различными осложнениями. Так, давно известно, что АР является независимым фактором риска развития БА. Кроме того, здоровье каждого человека тесно связано с индивидуальным и общим уровнем социально-экономического статуса, а также образом его жизни. Наряду с доступностью оптимальной медицинской помощи они способствуют поддержанию различного уровня психосоциального стресса, что играет крайне важную роль, в частности, в достижении контроля над симптомами БА [8, 9]. Так, в Китае по данным L. Wang и соавт. наиболее высокому риску тяжелых обострений были подвержены в том числе астматические пациенты с низким социальным статусом [9].

Среди респираторной аллергии пыльца — одна из важных причин IgE-опосредованных реакций, которой страдает до 30% населения

¹ Контактная информация: dalim_a@mail.ru

Таблица 1

Спектр сенсibilизации к пыльцевым аллергенам у амбулаторных пациентов, проживающих в Чеченской Республике

Пыльцевые аллергены	Количество пациентов		ДИ*
	Абс.	%	
Деревьев	126	14,91	12,58–17,49
Луговых трав	432	51,12	47,70–54,54
Амброзии	225	26,63	23,67–29,74
Полыни	175	20,71	18,02–23,60

Примечание. * ДИ — доверительный интервал.

промышленно развитых стран (www.eaaci.org). Особенностью течения сезонного АРК (сАРК, поллиноза) у сенсibilизированных лиц является сильная зависимость от многих факторов внешней среды: климатогеографического положения региона, таксономического состава флоры, интенсивности воздействия пылицы, распространенности сопутствующих заболеваний и т. п. Имеет значение доступность качественных препаратов для ее проведения, в том числе наличие лекарственного страхования, а также организация аллергологической помощи больным в целом [1, 10, 11].

Чеченская Республика расположена на юге РФ и входит в состав Северокавказского округа. Из-за отсутствия аллергологической медицинской службы, а также известных социально-политических причин конца XX и начала XXI веков (что неизменно сопровождалось ограниченным доступом к медицинской помощи) в Чеченской Республике практически не проводилось никаких исследований по эпидемиологии аллергических заболеваний. В связи с этим существует насущная необходимость в изучении данного вопроса для улучшения управления и профилактики респираторной аллергии на территории Чечни.

Ниже мы кратко приводим результаты нашего исследования.

Основное коренное население Чеченской Республики — постоянно проживающие чеченцы, мигрантов практически нет. Для региона проживания характерна малая загрязненность атмосферного воздуха поллютантами, отсутствие близко расположенной промышленной зоны, есть одна основная транспортная магистраль. Для населения Урус-Мартановского района характерны относительно невысокий социально-экономический статус, достаточная физическая активность, наличие домашних животных — кошек и собак по религиозным убеждениям не характерно. Основная деятельность населения — сельское хозяйство, 45% включенных в исследование пациентов занимались скотоводством и овцеводством, 30% имели лошадей. На территории Чечни имеется неинтенсивное культивирование подсолнечника.

Данное одноцентровое открытое ретроспективное исследование проводилось с октября 2013 г. по ноябрь 2016 г. и включало 845 пациентов в возрасте 4–68 лет (средний возраст 29 лет, в том числе 41,4% мужчин), обратившихся в амбулаторный центр г. Урус-Мартана. Пациенты имели документированную или подозреваемую атопию, респираторную аллергию: клинические проявления АР, который носил сезонный (сАРК) и/или круглогодичный характер (КАР); БА (кашель, хрипы, свистящее дыхание, приступы удушья) в соответствии с классификацией «Аллергический ринит и его влияние на астму» (Allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA) и Всемирной инициативы по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma, GINA). Коды аллергических заболеваний соответствовали МКБ: для аллергического ринита — J30.1 аллергический ринит, вызванный пыльцой растений, J30.3 другие аллергические риниты или J30.4 аллергический ринит неуточненный; J45.0 преимущественно аллергическая астма, J45.8 смешанная астма. В большинстве случаев симптомы АР, АРК и БА были расценены как средней или среднетяжелой степени тяжести, поскольку пациенты с легкими

симптомами в основном не обращались к аллергологу, предпочитая лечиться самостоятельно.

После физикального осмотра пациентам проводили кожные пробы (КП) по общепринятому протоколу с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов разных серий: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, таракан *Blattella germanica* (разных серий), шерсть животных (кошка, собака, овцы, перхоть лошади), смесь деревьев, смесь луговых трав, пыльца амброзии полыннолистной, пыльца полыни горькой (все водно-солевые экстракты аллергенов российского производства не стандартизированы). Использовались экстракты грибковых аллергенов *Aspergillus*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria tenuis*. Пациент считался атопиком, если имел хотя бы один положительный результат КП с диаметром папулы ≥ 3 мм при отрицательном контроле на гистамин. Полисенсibilизацию определяли как положительный результат КП на два и более аллергена разных групп.

Как показал анализ визита пациентов ($n = 845$), чаще всего на консультацию аллерголога-иммунолога обращались пациенты с сАРК (63,7%), затем — с БА (17,16%), пациентов только с КАР было 7,81%, примерно столько же (7,1%) обратились с жалобами на атопический дерматит и крайне редко с острой крапивницей (0,24%). По данным КП наиболее распространенными аэроаллергенами были пыльца деревьев и трав (в 71,6% случаев), затем клещи домашней пыли *D. pteronyssinus* и/или *D. farinae* (52,5%); сенсibilизация к любому типу плесени была заметно ниже других внутренних аллергенов (8,4%), крайне редко встречалась сенсibilизация к тараканам (0,71%). Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам резко отличалась по структуре: наиболее высокой она была на пыльцу злаковых трав (51,12%), затем — на пыльцу сорняков (26,63% на амброзию и 20,71% на полынь) и пыльцу деревьев (14,91%) (табл. 1).

Из 605 пациентов с положительными результатами КП на экстракты пыльцевых аллергенов 30,7% ($n = 186$) было моносенсibilизировано и 69,3% ($n = 419$) полисенсibilизировано (95% ДИ 65,4–72,9). Моносенсibilизация чаще встречалась у пациентов с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав (35,6%), чем к деревьям (16,7%), и крайне редко у больных с аллергией на амброзию ($n = 6$ из 225, 2,7%) и полынь ($n = 5$ из 175, 2,9%). Соответственно, полисенсibilизация достоверно чаще встречалась при аллергии на амброзию (46,6%, $p_{\text{Fisher}} = 1,09 \times 10^{-59}$) и полынь (36,2%, $p_{\text{Fisher}} = 2,74 \times 10^{-43}$).

Наши данные — первое исследование, документирующее распространенность респираторной аллергии в Чечне и, особенно, профиль сенсibilизации при сАРК у пациентов, проживающих в данном климатогеографическом регионе России. Пациенты имели диагностированную врачом респираторную аллергию, а клинические симптомы при визитах к аллергологу соответствовали умеренной и тяжелой степени тяжести течения АР и/или БА, что делает высокоспецифическим диагноз каждого из этих заболеваний. Хорошо известно, что не все пациенты обращаются к врачам, особенно с легкими клиническими симптомами, в то же время доля недиагностированных случаев уменьшается с прогрессированием тяжести заболевания [12].

Кроме того, каждый результат при постановке КП зависит от качества используемых экстрактов аллергенов, которые обычно не стандартизированы и по содержанию компонентов аллергенов могут очень сильно отличаться от разных производителей [13]. Кроме того, полисенсibilизация, индуцированная паналлергенами (например, профилином и кальцийсвязывающими протеинами), может быть неправильно истолкована как косенсibilизация к различным аллергенам [14]. Установлено также, что в каждой климатогеографической нише иммуногенность аэроаллергенов (особенно пыльцевых), их распределение и всхожесть зависят от изменения температуры атмосферного воздуха, содержания различных поллютантов, глобализации торговли и т. п. [15, 16].

Таблица 2

Рекомендации ARIA (2016 г.) [21]

Вопрос: «Что предпочтительнее для лечения АР?»	САР	КАР
нГКС в монотерапии или в сочетании с оральным Н1-антигистаминным препаратом?	Предлагается использовать любой из двух вариантов (нГКС или нГКС + оральные Н1-антигистаминные препараты). Условная рекомендация/низкое качество доказательной базы	Предлагается выбирать нГКС. Условная рекомендация/очень низкое качество доказательной базы
нГКС в монотерапии или в сочетании с назальными Н1-антигистаминными препаратами?	Предлагается выбор комбинации нГКС + назальные Н1-антигистаминные препараты. Условная рекомендация/среднее качество доказательной базы	Предлагается использовать любой из двух вариантов (нГКС или нГКС + назальные Н1-антигистаминные препараты). Условная рекомендация/очень низкое качество доказательной базы
Назальные Н1-антигистаминные препараты в монотерапии или в сочетании с нГКС?	Предлагается использовать любой из двух вариантов (назальные Н1-антигистаминные препараты или нГКС + назальные Н1-антигистаминные препараты). Условная рекомендация/очень низкое качество доказательной базы	—
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов или оральные Н1-антигистаминные препараты?	Предлагается использовать любой из двух вариантов (антагонисты лейкотриеновых рецепторов или оральные Н1-антигистаминные препараты). Условная рекомендация/среднее качество доказательной базы	Предлагается выбирать оральные Н1-антигистаминные препараты. Условная рекомендация/низкое качество доказательной базы
Назальные Н1-антигистаминные препараты или нГКС?	Предлагается выбирать назальные Н1-антигистаминные препараты. Условная рекомендация/среднее качество доказательной базы	Предлагается выбирать назальные Н1-антигистаминные препараты. Условная рекомендация/низкое качество доказательной базы
Назальные Н1-антигистаминные препараты или оральные Н1-антигистаминные препараты?	Предлагается использовать любой из двух вариантов (назальные Н1-антигистаминные препараты или оральные Н1-антигистаминные препараты). Условная рекомендация/среднее качество доказательной базы	Предлагается использовать любой из двух вариантов (назальные Н1-антигистаминные препараты или оральные Н1-антигистаминные препараты). Условная рекомендация/очень низкое качество доказательной базы

В нашем исследовании показатель сенсибилизации к пыльце деревьев у амбулаторных пациентов, проживающих в Чечне, был самым низким из пылевых аллергенов (17,91%). В Европе сенсибилизация к пыльце березовых (*Betulaceae*) является наиболее доминирующей и встречается в 2 раза чаще, чем к пыльце луговых трав (*Poaceae*), и более чем в 5 раз — к пыльце сорных трав (*Asteraceae*) [17].

Во всем мире наблюдается рост больных, имеющих сенсибилизацию к пылевым аллергенам трав. Так, в европейской популяции ее показатели колеблются от 18,5% до 28,5% [18], что в 2 раза ниже, чем в Чеченской Республике. Потепление климата, вероятно, увеличит продолжительность периода опыления трав и сорняков, особенно распространение амброзии на европейском континенте, считают эксперты [17–20]. Одним из наиболее важных факторов, способствующих широкой адвентивии амброзии, также является глобализация торговли.

Как известно, 45% населения в США и Канаде имеет аллергию на амброзию и 10–14% — к полыни, тогда как в Европе показатели сенсибилизации в разных странах варьируют от 2% до 54% [16]. По данным F. Rueff и соавт., место жительства и локальные географические или окружающие условия оказывают минимальное влияние на сенсибилизацию к амброзии у атопических пациентов в Баварии [19]. В некоторых исследованиях отмечают более низкую распространенность аллергии на амброзию у иммигрантов по сравнению с местными пациентами. Сенсибилизация к пыльце сорных трав у обследованных пациентов, проживающих в Чечне, отмечалась почти в 2 раза ниже, по сравнению с соседними регионами. Так, в Краснодарском крае рост распространенности сАРК за последние годы был вызван в основном увеличением воздействия высокоаллергенной пыльцы амброзии, к которой было сенсибилизировано 72% пациентов с респираторной аллергией [11]. В Ставропольском крае у подростков преобладала сенсибилизация к пыльце злаковых (31%) и сорных (44%) трав; в Республике Северная Осетия — Алания основной причиной поллиноза у пациентов старше 18 лет также были пыльца сорных (61,4%) и луго-

вых (20,9%) трав [20]. В последние годы к международному проекту по аэропаллинологическому исследованию амброзийной аллергии подключена Республика Грузия [16].

Несомненно, знание спектра сенсибилизации в локальном климатогеографическом регионе позволит улучшить лечение таких пациентов. Кроме того, в реальной клинической практике у пациента может оказаться сенсибилизация как к сезонным (пыльца), круглогодичным аллергенам (пылевые клещи, эпидермис животных, тараканы), так и плесневым и профессиональным аллергенам. А в местах тропического климата даже трудно отличить симптомы, вызванные пылью и клещами.

Основу лечения любого типа АР, по данным метаанализов, составляют назальные глюкокортикостероиды (нГКС) [21]. Согласно данным недавнего международного исследования в четырех географических регионах мира, оториноларингологи и аллергологи назначали их своим пациентам в 86,54% случаев [22]. По-видимому, общий клинический ответ при сравнении доступных нГКС существенно не отличается между продуктами, независимо от местной потенции, растворимости липидов и аффинности к ГКС-рецепторам, считают эксперты [23]. В частности, сильная локальная противовоспалительная активность будесонида и его низкое системное действие (как при лечении БА, так и АР) объясняются способностью данного ГКС модулировать патофизиологические механизмы, включая высвобождение нескольких медиаторов и цитокинов, а также инфильтрацию активированных воспалительных клеток в слизистую оболочку дыхательных путей [21, 23]. Кроме того, использование современных препаратов с низкой системной биодоступностью (в частности, на основе будесонида) является предпочтительным, поскольку они не влияют на скорость роста детей. Кроме того, доказано, что нГКС (будесонид назальный спрей — Тафен назаль; мометазон назальный спрей — Назонекс и т.п.) улучшают течение сопутствующей БА, а также уменьшают симптомы конъюнктивита [21, 22]. Начало действия нГКС обычно происходит в течение 12 часов после введения, но улучшение назальных симптомов больные отмечают уже через 3–4 часа после первой дозы.

Назальные ГКС особенно показаны при заложенности носа. Больным с сАРК их рекомендуют принимать еще до начала цветения растений. Постоянное использование нГКС на протяжении всего сезона пыления деревьев и трав позволяет достичь оптимального контроля над симптомами АРК. Из побочных действий нГКС крайне редко описаны назальная перфорация и носовые кровотечения [21].

Пациент с АР может нуждаться в дополнительном приеме других лекарственных средств: оральных и назальных антигистаминных препаратов 2-го поколения (табл. 2) [21]. В фармакотерапии особенно нуждаются пациенты с сАРК, которым не удалось по тем или иным причинам пройти предсезонную АСИТ. При коморбидности АР и БА американские эксперты считают оправданным дополнительное назначение монтелукаста [21].

Наличие полисенситизации к различным группам аллергенов (таковых, по данным литературы, до 70–80% среди всех консультируемых аллергологами пациентов) снижает эффективность любой терапии. Полисенситизация влечет за собой также увеличение затрат на профилактику и лечение, а также сопровождается ростом коморбидных заболеваний у таких пациентов.

Клинический случай

На консультацию к аллергологу-иммунологу по направлению оториноларинголога в 02.2018 г. обратилась мама 6-летнего мальчика с жалобами на длительный насморк у ребенка, чихание (более 4 раз в неделю), слабый зуд носа и глаз. Она считает его больным в течение последних 8–9 месяцев, включая весенний период. У ребенка диагностирована аденоидная гипертрофия 1–2 ст. В квартире живет собака (еще до рождения ребенка), контакт с которой, со слов мамы, не сопровождается клиническими симптомами АРК. По опросу в анамнезе у ребенка отсутствовали пищевая, лекарственная аллергии, а также эпизоды бронхообструкций. Начало клинических проявлений весной требовало исключения сенситизации к пыльце деревьев, а также к плесневым грибам. При физикальном осмотре патологии со стороны внутренних органов не выявлено, кроме легкой заложенности носа. По данным обследований: в общем анализе крови — эозинофилы 7%, в назальном секрете — более 80 эозинофилов. Проведено аллергологическое обследование (RIDA, респираторная панель), которое выявило слабую сенситизацию к пыльце ольхи (0,52 кЕ/л — I класс), к эпителию и шерсти кошки (0,41 кЕ/л — I класс), к другим аэроаллергенам — в пределах 0–0,31 кЕ/л. Для уточнения профиля сенситизации ребенку дополнительно поставлены кожные пробы на клещей домашней пыли (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*), эпителий собаки и эпителий кошки. Через 15 мин — при положительной реакции на гистамин и отрицательном контроле — прик-тест на эпителий кошки — волдырь $d = 2$ мм, на эпителий собаки — отрицательный, на смесь пыльцы деревьев — волдырь $d = 6$ мм.

Рекомендовано соблюдение гипоаллергенного режима в быту, направленного на максимально возможное снижение экспозиции внутренних аллергенов. Мать категорически отказалась отдавать домашнего питомца. Учитывая данные цитологии назальной слизи (назальная эозинофилия > 80%), а также ярко выраженные симптомы АР, ребенку назначено лечение будесонидом назальный спрей по 1 впрыскиванию 2 раза в сутки (до конца пыления деревьев и более). ■

Литература

1. Genuneit J., Seibold A., Apfelbacher Ch., Konstantinou G., Koplin J., La Grutta S., Logan K., Flohr C., Perkin M. For the Task Force «Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology (OSRAE)» of the EAACI Interest Group on Epidemiology. The state of asthma epidemiology: an overview of systematic reviews and their quality // Clin Transl Allergy. 2017; 7: 12.

2. Bousquet J., Anto J., Auffray C., Akdis M., Cambon-Thomsen A., Keil T. et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine // Allergy. 2011; 66: 596–604.
3. Chuchalin A. G., Khaltayev N., Antonov N. S., Galkin D. V., Manakov L. G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A. G., Bousquet J., Pereira M. H., Demko I. V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014, Sep 12; 9: 963–974.
4. Bellevsky A. GARD in Russia. Geneva: World Health Organization. Accessed July 17, 2014. Available from: http://www.who.int/gard/news_events/GARD%20in%20Russia.pdf.
5. Yap P., Gilbreath S., Garcia C., Jareen N., Goodrich B. The influence of socioeconomic markers on the association between fine particulate matter and hospital admissions for respiratory conditions among children // Am. J. Public Health. 2013; 103 (4): 695–702.
6. Ruokolainen L., Paalanen L., Karkman A., Laatikainen T., von Hertzen L., Vlasoff T., Markelova O., Masyuk V., Auvinen P., Paulin L., Alenius H., Fyhrquist N., Hanski I., Makel M. J., Zilber E., Jousilahti P., Vartiainen E., Haahela T. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia // Clin Exp Allergy. 2017; 47: 665–674.
7. Miguere M., Davila I., Frati F. et al. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease // Clin Transl Allergy. 2014; 4: 16.
8. Smejda K., Polanska K., Merecz-Kot D., Krol A., Hanke W., Jermyska J., Stelmach W., Majak P., Stelmach I. Maternal Stress During Pregnancy and Allergic Diseases in Children During the First Year of Life // Respir Care. 2018; 63: 70–76.
9. Wang L., Liang R., Zhou T., Zheng J., Liang B. M., Zhang H. P., Luo F. M., Gibson P. G., Wang G. Identification and validation of asthma phenotypes in Chinese population using cluster analysis // Ann Allergy Asthma Immunol. 2017; 119: 324–332.
10. Bachert C., Larche M., Bonini S., Canonica G. W., Kundig T., Larenas-Linnemann D. et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation—a WAO statement // World Allergy Organ. J. 2015; 8: 29.
11. Орехова О. Ю., Федотова Н. В., Готовчикова А. А., Лузан Е. С. Распространенность сезонного аллергического ринита в Краснодарском крае, вызванного цветением сорных трав, и способы борьбы с амброзией полыннолистной. Межрегиональный форум с международным участием «Клиническая иммунология и аллергология — междисциплинарные проблемы» (30 мая — 1 июня 2016 г., Казань) // Российский аллергологический журнал. 2016, № 3 (т. 2), с. 103.
12. Lindberg A., Larsson L. G., Muellerova H., Runmark E., Lundbeck B. Up-to-date on mortality in COPD — report from the OLIN COPD study // BMC Pulm Med. 2012; 12: 1.
13. Van Hage M., Hamsten C., Valenta R. ImmunoCAP Assays: pros and cons in allergology // J Allergy Clin Immunol. 2017; 140 (4): 974–977.
14. Asero R., Wopfner N., Gruber P., Gadermaier G., Ferreira F. Artemisia and Ambrosia hypersensitivity: co-sensitization or co-recognition? // Clin Exp Allergy. 2006; 36: 658–665.
15. Barber D., de la Torre F., Feo F. et al. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiology study // Allergy. 2008; 63: 1550–1558.
16. Sikoparija B., Skjøth C., Celenk S., Testoni T., Abramidze K., Alm Kübler J., Belmonte U., Berger M., Bonini A., Charalampopoulos A., Damialis B., Clot Á., Dahl L. A., de Weger R. Gehrig. Spatial and temporal variations in airborne Ambrosia pollen in Europe // Aerobiologia. 2017; 33: 181–189.
17. Burbach G., Heinzerling L. M., Röhnelt C., Bergmann K.-C., Behrendt H., Zuberbier T. Ragweed sensitization in Europe — GA 2 LEN study suggests increasing prevalence // Allergy. 2009; 64: 664–665.
18. Smith M., Jäger S., Berger U. et al. Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe // Allergy. 2014; 69: 913–923.
19. Rueff F., Przybilla B., Walker A., Gmeiner J., Kramer M., Sabans-Bovu D., Keckenhoff H., Herzinger T. Sensitization to Common Ragweed in Southern Bavaria: Clinical and Geographical Risk Factors in Atopic Patients // Int Arch Allergy Immunol. 2012; 159: 65–74.
20. Macharadze D., Janaeva H., Avilov K. Ragweed allergy in the south of Russia — in the Chechen Republic // Georgian Med News. 2017; 266: 93–99.
21. Wallace D., Dykewicz M. Comparing the evidence in allergic rhinitis guidelines // Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017; 17: 286–294.
22. Passali D., Cingi C., Staffa P. et al. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions // Asia Pac Allergy. 2018, Jan; 8 (1): e7.
23. Wallace D., Dykewicz M., Bernstein D. et al. Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter // J Allergy Clin Immunol. 2008; 122 (2 Suppl): S1–S84.

ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства

О. В. Калюжин, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. В обзоре представлены критерии новой классификации иммуномодулирующих препаратов, ориентированной на практикующего врача и облегчающей выбор иммуностимулятора/иммуномодулятора в конкретной клинической ситуации. Через призму этих критериев представлена информация о бактериальных лизатах, в частности о механизмах и доказательствах профилактической и, отдельно, терапевтической эффективности ОМ-85 как одного из наиболее изученных и апробированных иммуномодуляторов.

Ключевые слова: классификация иммуностимуляторов, бактериальные лизаты, респираторные инфекции, хронические заболевания легких.

Abstract. The review presents the criteria for a new classification of immunomodulatory drugs, which can be useful for a general practitioner. These criteria facilitate the selection of immunostimulant/immunomodulator in a specific clinical situation. Through the prism of these criteria, this paper provides information on the mechanisms and evidence of the prophylactic and, separately, therapeutic effectiveness of bacterial lysates, in particular OM-85 as one of the most studied and tested immunomodulators.

Keywords: classification of immunostimulants, bacterial lysates, respiratory infections, chronic lung diseases.

Стимуляторы противоинфекционной защиты достаточно широко используются практикующими врачами с целью неспецифической профилактики респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний дыхательных путей. В условиях дефицита эффективных противовирусных средств и экспансии антибиотикорезистентных форм патогенов возрастает востребованность иммуностимуляторов не только как инструмента предотвращения инфекций, но и как средств, повышающих эффективность комплексного лечения текущего эпизода респираторного заболевания. В этой связи увеличивается актуальность рационального выбора действенного и безопасного средства среди огромного числа зарегистрированных в России иммуномодулирующих препаратов. Задача усложняется тем, что инструкции по медицинскому применению разных иммуностимуляторов во многом дублируют друг друга, а отечественные научные обзоры, учебные издания, кли-

нические руководства и консенсусные документы зачастую содержат рекомендации по использованию различных по происхождению и эффективности препаратов. При этом порядок изложения и объем информации о каждом из иммуностимуляторов в сформулированных рекомендациях далеко не всегда зависят от степени доказательств их эффективности/безопасности и изученности молекулярных механизмов фармакологического действия.

Дискуссионность многих принципиальных вопросов иммунотерапии и иммунпрофилактики респираторных инфекций на фоне несбалансированного потока рекламы и научной/учебной информации порождает ошибки трех родов: 1) недооценка целесообразности применения иммуномодулирующих средств вплоть до их полного игнорирования; 2) нерациональный выбор препаратов с недоказанной (недостаточно доказанной) эффективностью; 3) необоснованное применение иммуномодуляторов в ситуациях, не требующих иммунокоррекции.

Цель обзора — осветить доказательства и механизмы профилактической и терапевтической эффективности бактериального лизата ОМ-85 (Бронхо-

Мунал, Бронхо-Ваксом) как одного из наиболее изученных и апробированных иммуностимуляторов/иммуномодуляторов через призму основных критериев, которыми должен руководствоваться практикующий врач при выборе иммуномодулирующих средств.

В настоящей статье термином «иммуномодуляторы» обозначены препараты, которые, обладая потенциалом разнонаправленного действия на выраженность иммунных реакций, при клиническом использовании в конечном итоге увеличивают эффективность противоинфекционной защиты. В рамках этого обзора, адресованного в первую очередь терапевтам, педиатрам, инфекционистам и оториноларингологам, иммуномодуляторы рассматриваются единым блоком с иммуностимуляторами.

Востребованность новой клинически ориентированной классификации иммуностимуляторов/иммуномодуляторов

Получившая наибольшее распространение и признание классификация иммуностимуляторов/иммуномодуляторов по происхождению [1] в ее разных модер-

низированных вариантах [2–4] четко и понятным образом систематизирует иммуностимулирующие препараты, но не содержит прямых подсказок для лечащего врача в плане приоритетного выбора в конкретных клинических ситуациях. Например, вряд ли можно ожидать, что дифференциальным критерием выбора для терапевта или педиатра станет информация о том, что иммуностимулятор либо имеет природное растительное происхождение, либо является химически чистым синтетическим препаратом. В этом отношении классификация иммуностимуляторов по ключевым векторам и мишеням фармакологических эффектов (стимуляторы фагоцитоза, «тимомиметики», «индукторы интерферонов» и т. д.) также в недостаточной степени ориентирует лечащего врача. Сферы показаний к применению разных по механизмам/мишеням действия препаратов часто пересекаются либо вообще мало отличаются, а лабораторные особенности иммунных расстройств без учета конкретной клинической ситуации являются недостаточным основанием как для назначения, так и для выбора иммуномодулятора. Более того, многогранность взаимосвязей разных компонентов иммунной системы приводит к тому, что вне зависимости от исходных мишеней биологического действия иммуномодулятора в конечном итоге в той или иной степени изменяется функциональная активность разных составляющих иммунитета [4].

Представляется целесообразным модернизировать существующие классификации иммуностимуляторов/иммуномодуляторов с ориентацией на клиническую практику.

В основе новой классификации логично использовать следующие критерии, облегчающие рациональный выбор стимулятора противоинфекционной защиты:

- 1) известность и технологическая воспроизводимость структуры и/или состава активных ингредиентов (критерий призван в первую очередь разграничить иммуностимуляторы с известными биологически активными молекулами или компонентами от препаратов без активных молекул, таких как гомеопатические и «релиз-активные» средства);
- 2) изученность механизмов фармакологических эффектов с градациями: предполагаемые механизмы → раскрытые клеточные механизмы → раскрытые молекулярные механизмы (детальная изученность механизмов действия существенно повышает значимость доказательств клинической эффектив-

ности и минимизирует риск введения в заблуждение практикующего врача данными, полученными в клинических испытаниях недостаточного качества и/или объема);

- 3) физиологичность действия (способность препарата не просто «удивлять»/«возмущать» иммунную систему, а воспроизводить или восстанавливать естественный ход закрепленных эволюцией защитных реакций организма) [5];
- 4) уровень доказательств клинической эффективности с обязательным разграничением доказательной базы для терапевтического и профилактического применения препаратов.

Такой подход к классификации иммуностимуляторов/иммуномодуляторов необходим для того, чтобы сфокусировать лечащего врача в первую очередь на препаратах, которые имеют: а) известную структуру/состав; б) раскрытые и понятные экспертам молекулярные механизмы действия; в) высокий уровень доказательств эффективности; г) восстанавливают или воспроизводят естественный противоинфекционный ответ.

Конечно, не исключается возможность применения препаратов с не полностью раскрытыми или лишь предполагаемыми механизмами действия, но только при наличии убедительных доказательств их клинической действенности и безопасности, а также при отсутствии либо недостаточной эффективности приемлемых в этой клинической ситуации иммуностимуляторов, обладающих более понятным влиянием на биохимические события, лежащие в основе иммунного ответа.

Бактериальные иммуномодуляторы: в фокусе — бактериальные лизаты

Через призму сформулированных выше критериев среди многочисленных иммуностимулирующих препаратов явно выделяется группа бактериальных иммуномодуляторов, к которым относятся бактериальные лизаты, их фракции, синтетически воспроизведенные и/или очищенные природные компоненты бактериальных клеток и некоторые пробиотики. Все эти препараты обладают раскрытыми клеточными и в большинстве случаев молекулярными механизмами фармакологического действия, известной и воспроизводимой структурой или составом. Кроме того, бактериальные сигналы являются естественными и филогенетически древними стимулами для нашей иммунной системы, которая восприни-

мает их с помощью антиген- или паттернраспознающих рецепторов. Вместе с тем бактериальные препараты существенно отличаются по уровню доказательств их клинической эффективности, и лидерами в этом отношении сегодня являются лизаты бактерий [6].

История использования бактериальных лизатов как иммуностимуляторов начинается с конца XIX века, а первые исследования их эффективности для модуляции иммунного ответа в дыхательных путях датируются 1960-ми годами, когда была показана действенность лизатов возбудителей респираторных инфекций у больных с бронхиальной астмой [7–9]. В 1970-х годах опубликованы первые работы, доказывающие целесообразность применения бактериальных лизатов (как правило, поливалентных, то есть полученных путем разрушения нескольких видов/штаммов бактерий, поражающих дыхательные пути) для снижения частоты и тяжести респираторных инфекций [10]. В это же время были сформулированы и клинически апробированы подходы к топическому применению бактериальных лизатов для лечения воспалительных заболеваний непосредственно в зоне первичной доставки препарата в организм [11].

Имуностимулятор, полученный в результате разрушения бактериальных клеток, содержит как большое число видов, тип- и штаммоспецифических антигенов (АГ), так и ассоциированных с микробами молекулярных паттернов (МАМП), благодаря чему способен не только индуцировать/активировать адаптивный ответ против бактерий, АГ которых входят в состав препарата, но и потенцировать врожденные механизмы защиты от этих и множества других патогенов, принадлежащих самым разнообразным таксономическим группам. МАМП обладают многогранным стимулирующим действием в отношении эффекторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов врожденного иммунитета) и, кроме того, усиливают роль адьювантов, то есть усиливают адаптивный (АГ-специфический) ответ.

Для предотвращения и комплексного лечения инфекций дыхательных путей, полости рта и ЛОР-органов могут быть использованы лизаты бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями заболеваний указанных локализаций, в различных лекарственных формах и с разными путями введения в организм. В этом отношении рассматриваемую группу иммуностимуляторов

можно условно разделить на препараты с преимущественно системным иммуностимулирующим действием, основные фармакологические эффекты которых реализуются вдали от зоны первичной доставки бактериальных АГ и ММП, и топические бактериальные лизаты, действующие главным образом непосредственно в местах введения препарата. Не вызывает сомнений принципиальная состоятельность различных путей доставки в организм бактериальных лизатов для активации мукозального иммунитета в респираторном тракте и обоснованность использования для этой цели разных лекарственных форм. В недавних публикациях уже освещались особенности лизатов бактерий в формах для сублингвального [12] и интраназального введения, а также для рассасывания во рту [13]. В свете вновь сформулированных критериев выбора, в первую очередь с учетом объема и качества доказательств эффективности, в настоящей статье фокус смещен на пероральные формы (для доставки в кишечник) бактериальных лизатов, а именно на ОМ-85 как, пожалуй, наиболее изученный стимулятор противoinфекционной защиты в дыхательных путях.

Ключевые механизмы иммунотропного действия ОМ-85, обеспечивающие профилактические и терапевтические эффекты этого иммуностимулятора

Фармакологическая активность перорального стандартизованного лиофилизата лизатов 8 видов бактерий ОМ-85 (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*) обусловлена системными механизмами [14]. В реализации фармакологических эффектов этого препарата ключевое значение имеет доставка бактериальных АГ и ММП к М-клеткам пейеровых бляшек кишечника. Именно эти клетки являются первыми клеточными мишенями пероральных лизатов. Далее М-клетки обеспечивают трансцеллюлярную доставку АГ и паттернов дендритным клеткам пейеровых бляшек, которые в свою очередь активируются и представляют бактериальные АГ для Т- и В-лимфоцитов либо в самих бляшках, либо в брыжеечных лимфатических узлах.

Следует отметить, что в первичном захвате микробных компонентов из просвета желудочно-кишечного тракта

участвуют и другие клетки. Во-первых, дендритные клетки способны высывать свои отростки между энтероцитами или непосредственно через трансцеллюлярные поры в М-клетках на поверхность эпителия и осуществлять так называемый «перископинг» и забор образцов из просвета кишечника. Во-вторых, энтероциты и бокаловидные клетки способны к апиальному эндоцитозу, эндосомальному транспорту и базальному экзоцитозу АГ и ММП, доставляя таким образом микробные молекулы к иммунокомпетентным клеткам собственной пластинки слизистой оболочки [15].

В эксперименте и клинике доказано, что инициация адаптивного иммунного ответа в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишки, приводит к увеличению продукции секреторных иммуноглобулинов А (sIgA) не только в желудочно-кишечном тракте, но и в верхних и нижних дыхательных путях. Это связано с миграцией АГ-примированных В-клеток и, возможно, нагруженных бактериальными АГ дендритных клеток из кишечника в дыхательные пути.

Вполне объяснима эволюционная целесообразность формирования механизмов этого феномена, известного как иммунная солидарность слизистых. Большое количество возбудителей респираторных инфекций проглатываются с мокротой или отделяемым носоглотки, что подвергает патогенов в нетипичную для них агрессивную среду (соляная кислота, пищеварительные ферменты, желчные кислоты), в результате чего они погибают. Такой вариант неспецифического уничтожения микробов внутри зараженного организма имеет неоспоримое преимущество над эвакуацией патогенов в результате кашля, чихания и отхаркивания в том, что не увеличивает вероятность инфицирования окружающих. Проглоченные и убитые патогены достигают в разной степени деградации пейеровых бляшек. Такие устойчиво повторяющиеся в течение длительной эволюции млекопитающих, в том числе человека, сигналы от возбудителей респираторных инфекций вне дыхательных путей не могли не отразиться на филогенезе миграционных путей созревающих В-клеток, примированных АГ респираторных патогенов в пейеровых бляшках кишечника и брыжеечных лимфатических узлах.

Пероральные бактериальные лизаты, помимо стимуляции мукозального sIgA-опосредованного адаптивного иммунитета в дыхательных путях, повышают уровень системно циркулирующих анти-

тел разных изотипов к соответствующим бактериальным антигенам.

Подчеркнем, что терапевтические и профилактические эффекты ОМ-85 по своей микробно-таксономической направленности выходят далеко за рамки тех патогенов, лизаты которых входят в состав этого иммуностимулятора. Липополисахариды, пептидогликаны, липопептиды, фрагменты бактериальной ДНК и другие ММП в составе ОМ-85 стимулируют врожденные звенья иммунного ответа в отношении любых патогенов вне зависимости от их таксономической принадлежности [14].

При превентивном применении ОМ-85 можно рассчитывать на длительную (как минимум несколько месяцев) устойчивость к респираторным инфекциям не только за счет формирования адаптивной иммунной памяти к конкретному перечню патогенов, АГ которых входят в состав этого препарата, но и, как следствие, индукции состояния тренированного иммунитета — стойкой повышенной сопротивляемости разным вирусным и бактериальным инфекциям в результате эпигенетического репрограммирования клеток врожденной иммунной системы [16].

В отличие от адаптивных механизмов, индуцируемых ОМ-85, активация врожденного иммунитета происходит достаточно быстро: в течение первых часов после перорального приема этого иммуностимулятора. Это оправдывает терапевтическое применение ОМ-85 на фоне текущего эпизода инфекции дыхательных путей или ЛОР-органов, когда требуется быстрая стимуляция противoinфекционной защиты. Кроме того, раннее назначение этого иммуностимулятора при острой или обострении хронической респираторной инфекции целесообразно в связи с тем, что начало адаптивных (антителозависимых) составляющих фармакологического действия ОМ-85 (4–5 сутки от начала приема) по времени будет совпадать со стадией заболевания, когда наиболее высок риск развития вторичных бактериальных инфекций.

Циркулирующий среди практикующих врачей миф о нецелесообразности дополнительного введения бактериального лизата в острую фазу бактериальной респираторной инфекции или при хронической колонизации слизистых оболочек патогенными бактериями опровергался ранее [13]. При инвазии патогенов иммунная система человека действительно получает множество антигенных и других сигналов от возбудителей, кото-

рые активируют противоионфекционную защиту. Но это лишь одна сторона медали. Помимо стимуляции иммунного ответа, многие живые патогены, уклоняясь от механизмов защиты организма, посылают нам и иммуносупрессивные сигналы. Уже расшифрован целый ряд механизмов подавления бактериями противоионфекционного иммунитета. Раскрыты молекулярные события, за счет которых *S. aureus* индуцирует гибель нейтрофильных гранулоцитов [17]. Описаны медиаторы, используемые *S. pyogenes* для подавления слияния фагосом с лизосомами в макрофагах [18]. Доказана способность *S. aureus*, *M. catarrhalis* и некоторых других бактерий манипулировать естественными иммуносупрессивными сигналами макроорганизма за счет связывания рецепторов, содержащих ингибирующий мотив ITIM [19]. Кроме того, значительная доля патогенных бактерий существует в форме биопленок, где они частично скрыты от иммунной системы [20]. В совокупности эти факты говорят о целесообразности дополнительной стимуляции противоионфекционной защиты у пациентов, у которых слизистые оболочки респираторного тракта колонизированы условно-патогенными и патогенными бактериями.

Отдельно следует выделить противовирусные эффекты ОМ-85, являющиеся предметом дискуссии среди практикующих врачей. ОМ-85 через TLR2, TLR4 и, возможно, некоторые другие рецепторы стимулирует дендритные клетки, о чем свидетельствует повышение экспрессии маркеров созревания/активации и продукция ими цитокинов [21, 22]. В результате дендритные клетки, во-первых, лучше захватывают и уничтожают любые патогены, а также представляют их антигены лимфоцитам; во-вторых, продуцируют ИФН- α и ИФН- β [23], обладающие прямой виростатической активностью; в-третьих, направляют дифференцировку незрелых Т-лимфоцитов в направлении Т-хелперов 1-го типа, вырабатывающих ИФН- γ и ИЛ-2 [24], и тем самым стимулируют клеточные противовирусные реакции. Кроме того, ОМ-85 способствует поликлональной активации В-лимфоцитов и выработке антител, нейтрализующих вирусы, в частности вирусы гриппа [25].

В недавней работе продемонстрировано, что ОМ-85 подавляет репликацию риновирусов в культуре бронхиальных эпителиальных клеток и увеличивает жизнеспособность зараженных клеток. Расшифровывая молекулярные механизмы выявленного противовирусно-

го эффекта, авторы обнаружили способность ОМ-85 снижать экспрессию инфицированными эпителиоцитами молекул межклеточной адгезии ICAM-1, которые риновирус использует для проникновения в клетку. Кроме того, иммуностимулятор значительно увеличивал экспрессию β -дефензина и рецептора C1q-компонента комплемента, обеспечивающих более эффективный противоионфекционный ответ [26].

Доказательства профилактической эффективности ОМ-85

Эффективность ОМ-85 в предотвращении респираторных инфекций и снижении тяжести и длительности последующих обострений хронических заболеваний легких у детей и взрослых доказана в десятках рандомизированных клинических испытаний и подтверждена в серии систематических обзоров и метаанализов, в связи с чем не вызывает сомнений. В этой связи следует констатировать наивысший уровень доказательности (А) и степень (силу) вытекающих из них рекомендаций (Ia) по профилактическому применению этого иммуностимулятора.

Не вдаваясь в детали отдельных рандомизированных испытаний ОМ-85 как средства предотвращения респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких, которые были предметом неоднократного освещения в аналитических обзорах [14], отметим только основные выводы систематических обзоров/метаанализов.

В 2004 г. С. Steurer-Stey и соавт. в систематическом обзоре 13 рандомизированных клинических испытаний, включавших без малого две тысячи пациентов, подтвердили профилактическую эффективность пероральных бактериальных лизатов ОМ-85, LW-50020 и SL-04 в снижении тяжести и длительности последующих обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического бронхита. Способность бактериальных лизатов снижать частоту обострений в рамках данного систематического обзора подтвердить не удалось [27].

В 2005 г. М. D. Sprenkle и соавт. опубликовали данные еще одного систематического обзора 13 рандомизированных испытаний ОМ-85, включавших в сумме 2066 больных ХОБЛ и хроническим бронхитом. И в этом случае не удалось продемонстрировать снижение частоты обострений указанных хронических болезней, что можно объяснить высокой гетерогенностью исследований. Однако суммарные данные 3 из включенных

в обзор клинических испытаний, выполненных на достаточно однородных группах больных ХОБЛ, указывали на выраженный тренд к снижению (17%) частоты обострений этого заболевания под влиянием иммуностимулятора. В 4 из 9 рандомных исследований на больных хроническим бронхитом была показана способность ОМ-85 снижать частоту обострений бронхита. Авторы в традиционной для систематических обзоров форме сделали заключение о необходимости дальнейших рандомизированных контролируемых исследований эффективности ОМ-85 с включением большего числа испытуемых, страдающих хроническими заболеваниями легких [28].

В 2010 г. U. B. Schaad провел систематический обзор 8 рандомизированных контролируемых исследований эффективности ОМ-85 в предотвращении респираторных инфекций, которые суммарно включали 851 ребенка в возрасте 1–12 лет, перенесших в среднем около 6 эпизодов повторных респираторных инфекций в течение года, предшествующего клиническому испытанию. Показано, что ОМ-85 снижал на 26,2% частоту возникновения инфекций в течение как минимум 6 месяцев наблюдения у пациентов, имевших исходно 3 и более эпизодов респираторных инфекций в год, и подтверждена целесообразность применения этого иммуностимулятора для предотвращения респираторных инфекций у детей с высоким риском их развития [29].

В. E. Del-Rio-Navarro и соавт. в обновленной в 2012 г. версии [30] опубликованного ранее систематического обзора [6] показали, что среди 35 тщательно отобранных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований иммуностимуляторов как средств предотвращения респираторных инфекций у детей (4060 участников) наибольшего внимания заслуживают 25 работ, посвященных оценке эффективности препаратов бактериального происхождения. В 9 из них (всего 852 пациента) проанализировано влияние ОМ-85 на развитие повторных инфекций у детей и установлено почти 40-процентное снижение их частоты. Ключевым выводом этого систематического обзора явилось то, что иммуномодуляторы, в том числе ОМ-85, следует назначать детям с доказанной высокой восприимчивостью к респираторным инфекциям.

В последний (2018 г.) из доступных систематических обзоров и метаанализов на эту тему включены 53 рандомизированных клинических исследований эффективности ОМ-85 в профилактике

повторных респираторных инфекций у детей (всего 4851 пациент). Установлено, что ОМ-85 снижает более чем в 2 раза частоту инфекций в сравнении с контрольной группой. Кроме того, доказаны существенное снижение потребности антибиотиков, сокращение продолжительности респираторных инфекций и таких их симптомов, как лихорадка, кашель и хрипы, увеличение уровней IgG, IgA или IgM в сыворотке крови, а также экспансия CD3⁺CD4⁺- и/или CD3⁺CD8⁺-популяций Т-лимфоцитов в периферической крови. У пациентов, получавших ОМ-85, несколько чаще наблюдались нежелательные явления, но они не были серьезными и не требовали изменения лечения [31].

Доказательства терапевтической эффективности ОМ-85

Прием бактериальных лизатов целесообразен не только на разных этапах профилактики (сезонной, экстренной внутриочаговой и экстренной постконтактной) инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов, но и в комплексном лечении острой или хронической респираторной инфекции, что отражено в инструкции по медицинскому применению ОМ-85.

Можно привести положительные данные 3 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических испытаний ОМ-85 в лечении разных форм риносинусита, а также одного открытого рандомизированного испытания у детей с бронхолитом, позволяющие оценить уровень доказательности как Ib, а степень рекомендаций по терапевтическому применению этого иммуностимулятора — как А.

В одной из этих работ оценивалась эффективность ОМ-85 в лечении подострого синусита и в последующем предупреждении инфекций дыхательных путей в течение 6 месяцев у 56 детей в возрасте от 18 месяцев до 9 лет. В этом исследовании под подострой формой (фазой) синусита понимали заболевание длительностью более 30 и менее 90 суток. Пациенты получали одну капсулу ОМ-85 (3,5 мг бактериальных лизатов) (n = 26) или плацебо (n = 30) ежедневно в течение 10 дней. Кроме того, обе группы принимали амоксициллин/клавуланат по 40/10 мг/кг в сутки в течение 21 дня. В следующие два месяца пациенты принимали одну капсулу ОМ-85 или плацебо 10 дней/месяц. ОМ-85 существенно сокращал период до наступления улучшения клинического состояния боль-

ных ($5,56 \pm 4,98$ против $10 \pm 8,49$ суток) и ускорял их полное клиническое выздоровление ($15,38 \pm 8,91$ против $20,28 \pm 7,17$ суток). На третий день терапии у пациентов основной группы выразенность симптомов синусита была в полтора раза меньше, чем в группе плацебо. Во время шестимесячного наблюдения у пациентов, получавших ОМ-85, было меньше респираторных инфекций ($1,56 \pm 0,3$ против $2,22 \pm 0,43$ эпизода в пересчете на одного больного) и требовалось меньшее количество лекарств ($1,47 \pm 0,32$ против $1,94 \pm 0,42$ курса в пересчете на одного больного). На этом основании авторы делают заключение, что ОМ-85 улучшает эффективность лечения подострого синусита и снижает частоту любых последующих респираторных инфекций [32].

В другой работе продемонстрирована эффективность ОМ-85 в лечении взрослых больных хроническим гнойным синуситом. Иммуностимулятор или плацебо вводили по одной капсуле ежедневно в течение 10 дней в месяц в течение 3 последовательных месяцев 284 пациентам в рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования. Больных клинически обследовали при поступлении и через 1, 2, 3 и 6 месяцев после начала лечения. Рентгенологические исследования выполняли до и через 3 и 6 месяцев после старта терапии. Пациенты оценивали тяжесть своих симптомов по шкале от 0 до 4 условных единиц (у.е.): 0 = никаких симптомов, 1 = легкие симптомы, 2 = умеренные симптомы, 3 = тяжелые симптомы, 4 = очень тяжелые симптомы. Через 1 месяц лечения средняя оценка выраженности гнойных выделений из носа снизилась под влиянием ОМ-85 до 1,55 у.е., а в плацебо-группе — до 1,80 у.е. Средний показатель тяжести кашля у больных, принимавших ОМ-85, изменился за 3 месяца лечения с 2,34 до 0,85 у.е., тогда как у пациентов, получавших плацебо, — с 2,41 до 1,24 у.е. Через 6 месяцев после начала лечения под влиянием ОМ-85 субъективная оценка этого симптома уменьшилась до 0,61, а в плацебо-группе дальнейшего снижения этого показателя не наблюдалось (1,25). Кроме того, выявлены сходные закономерности регрессии головной боли и отхаркивания мокроты [33].

В третьем плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном испытании определяли эффективность ОМ-85 в лечении обострения хронического риносинусита у 51 ребенка в возрасте от 4 до 12 лет. Действенность

иммуностимулятора оценивали по изменению: скорости купирования клинических симптомов (кашля, выделений из носа и нарушения носового дыхания); числа и продолжительности применения антибиотиков, секретолитиков и противокашлевых средств, а также количества и длительности эпизодов острых респираторных инфекций во время 6-месячного наблюдения; уровня IgA в сыворотке крови. У пациентов, принимавших ОМ-85, не только ускорялась регрессия текущих клинических проявлений риносинусита, но и снижались частота и продолжительность других инфекционных эпизодов, а также количество и продолжительность сопутствующего лечения по сравнению с группой плацебо. Клинические эффекты положительно коррелировали с увеличением концентрации IgA в сыворотке крови. Авторы делают вывод о терапевтической и профилактической эффективности ОМ-85 [34].

Целесообразность терапевтического применения ОМ-85 и некоторые иммунологические механизмы, лежащие в основе лечебного действия, определяли у 124 детей грудного и младшего возраста с бронхолитом, которых случайным образом распределяли в 2 группы: 62 ребенка в возрасте $1,0 \pm 0,3$ года, получавшие стандартное лечение (контрольная группа), и 62 больных (возраст $1,2 \pm 0,5$ года), которые, кроме того, принимали ОМ-85. Терапевтический эффект сравнивали через 14 дней. ОМ-85 существенно увеличивал общую клиническую эффективность стандартного лечения, снижал долю пациентов без клинического улучшения более чем в 3 раза (с 16,1% до 4,8%), сокращал период выздоровления с $8,3 \pm 1,4$ до $5,6 \pm 1,2$ суток. Исходные уровни IgA, IgG, IgM, ИФН- γ , ИЛ-4, транскрипционного фактора NF- κ B и β -дефензина-1 (hBD-1) в сыворотке крови не отличались между группами. Стандартное лечение существенно не изменяло эти показатели, тогда как ОМ-85 повышал концентрации IgA, IgG, ИФН- γ и hBD-1 и снижал содержание ИЛ-4 и NF- κ B в сыворотке крови. Таким образом, бактериальный лизат улучшал эффективность лечения бронхолита у детей грудного и младшего возраста [35]. Вызванные ОМ-85 иммунологические сдвиги можно трактовать как повышение эффективности антительного ответа и гуморального звена врожденного иммунитета, Th1-поляризации дифференцировки наивных Т-клеток и снижение выраженности воспаления.

Закключение

Сформулированные в настоящей работе критерии классификации иммуно-тропных препаратов адресованы в первую очередь практикующим врачам первичного звена здравоохранения и призваны упростить и оптимизировать выбор того или иного иммуностимулятора/иммунотропного препарата в конкретной клинической ситуации. В свете этих критериев не вызывает сомнений высокая эффективность бактериальных лизатов в целом и OM-85 в частности как одного из наиболее изученных и апробированных иммуномодуляторов. Целесообразность выбора этого препарата для лечения и профилактики респираторных инфекций, а также для предотвращения/снижения тяжести обострений хронических заболеваний легких определяется рациональным составом, раскрытыми и понятными экспертам молекулярными механизмами действия, неопровержимой доказательной базой и физиологичностью влияния на ход противоинфекционного иммунного ответа. ■

Литература

- Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина. 1996. Т. 74. № 8. С. 7–12.
- Караулов А. В., Калюжин О. В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007.
- Сениашивили Р. И. Иммунотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы // Аллергология и иммунология. 2015. Т. 16. № 1. С. 64–69.
- Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы. Классификация. Механизм действия. М.: Фармарус Принт, 2005.
- Калюжин О. В. Безопасность и физиологичность действия пробиотиков как средств иммунокоррекции // Российский аллергологический журнал. 2013. № 3. С. 45–56.
- Del-Rio-Navarro B. E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J. J. L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (2): CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
- Barr S. E., Brown H., Fuchs M. et al. A double-blind study of the effects of bacterial vaccine on infective asthma // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1965; 36: 47–61.
- Fontana V. J., Salanitro A. S., Wolfe H. I., Moreno F. Hyposensitization with bacterial vaccine in infectious asthma. A double-blind study and a longitudinal study // JAMA. 1965; 193: 895–900.
- Mueller H. L., Lanz M. Hyposensitization with bacterial vaccine in infectious asthma. A double-blind study and a longitudinal study // JAMA. 1969; 208: 1379–1383.
- Rytel M. W., Ferstenfeld J. E., Rose H. D. et al. Efficacy of a «mixed bacterial vaccine» in prophylaxis of acute respiratory infections: possible role of interferon // American Journal of Epidemiology. 1974; 99: 347–359.
- Lachard J., Jars G., Fourestier J. Clinical study of a new drug: Imudon, in the treatment of diseases of the oral mucosa and periodontium // Sem. Hop. Ther. 1975. Vol. 51 (3). P. 177–182 (French).
- Калюжин О. В. Новый бактериальный лизат в терапии рецидивирующих респираторных инфекций: взгляд иммунолога // Русский медицинский журнал. 2015. № 5. С. 2–4.
- Калюжин О. В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций // Практическая медицина. 2016. № 2–2 (94). С. 69–74.
- De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art // Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2013; 8 (1): Art. 33. DOI: 10.1186/2049–6958–8–33.
- Mabbott N. A., Donaldson D. S., Ohno H., Williams I. R., Mahajan A. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium // Mucosal immunology. 2013; 6: 666–677. DOI: 10.1038/mi.2013.30.
- Калюжин О. В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // Российский аллергологический журнал. 2015. № 4. С. 45–51.
- Nizet V. Bacteria and phagocytes: mortal enemies // J. Innate Immun. 2010; 2 (6): 505–507. DOI: 10.1159/000320473.
- Hertzen E., Johansson L., Wallin R. et al. M1-protein dependent intracellular trafficking promotes persistence and replication of Streptococcus pyogenes in macrophages // J. Innate Immun. 2010; 2: 534–545.
- Van Avondt K., van Sorge N. M., Meyaard L. Bacterial Immune Evasion through Manipulation of Host Inhibitory Immune Signaling // PLoS Pathogens. 2015; 11 (3): e1004644. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004644.
- Vallé J., Latasa C., Gil C. et al. Bap, a Biofilm Matrix Protein of Staphylococcus aureus Prevents Cellular Internalization through Binding to GP96 Host Receptor // PLoS Pathogens. 2012; 8 (8): e1002843. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002843.
- Parola C., Salogni L., Vaira X. et al. Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM-85 through a NF- κ B and MAPK Dependent Pathway // PLoS ONE. 2013; 8 (12): e82867. DOI: 10.1371/journal.pone.0082867.
- Zelle-Rieser C., Ramoner R., Bartsch G., Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells // Immunol. Lett. 2001; 76 (1): 63–67.
- Dang A. T., Pasquali C., Ludjigs K., Guarda G. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity // Scientific Reports. 2017; 7: 43844. DOI: 10.1038/srep43844.
- Huber M., Mossmann H., Bessler W. G. Th1-orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85-BV // Eur. J. Med. Res. 2005; 10 (5): 209–217.
- Pasquali C., Salami O., Taneja M. et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract // Frontiers in Medicine. 2014; 1: 41. DOI: 10.3389/fmed.2014.00041.
- Roth M., Pasquali C., Stolz D., Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP // PLoS ONE. 2017; 12 (11): e0188010. DOI: 10.1371/journal.pone.0188010.
- Steurer-Stey C., Bachmann L. M., Steurer J., Tramèr M. R. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review // Chest. 2004; 126: 1645–1655. DOI: 10.1378/chest.126.5.1645.
- Sprenkle M. D., Niewoehner D. E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T. J. Clinical efficacy of OM-85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review // COPD. 2005; 2 (1): 167–175.
- Schaad U. B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // World J. Pediatr. 2010; 6: 5–12. DOI: 10.1007/s12519–010–0001-x.
- Del-Rio-Navarro B. E., Espinosa-Rosales F. J., Flenady V., Sienra-Monge J. J. L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Evid. Based Child Health. 2012; 7: 629–717. DOI: 10.1002/ebch.1833.
- Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis // Int. Immunopharmacol. 2018 Jan; 54: 198–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
- Gómez Barreto D., De la Torre C., Alvarez A., Faure A., Berber A. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and the prevention of recurrent infections in children // Allergol. Immunopathol. (Madr). 1998; 26 (1): 17–22. [Article in Spanish].
- Heintz B., Schlenter W. W., Kirsten R., Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis — a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1989; 27 (11): 530–534.
- Zagar S., Löfner-Badzek D. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis: a double-blind clinical trial // ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 1988; 50 (6): 397–404.
- Liu Y. W., Dong S. H., Zhan G. Y., Tan H. Z., Peng Y. Q., Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017; 21 (14): 3332–3336.

Алгоритм обследования пациентов с новообразованиями кожи

А. А. Кубанов¹, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Т. А. Сысоева, кандидат медицинских наук

Ю. А. Галлямова, доктор медицинских наук, профессор

А. С. Бишарова, кандидат медицинских наук

И. Б. Мерцалова, кандидат медицинских наук

ФБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье приведены современные данные о факторах риска злокачественных новообразований кожи. Представлен алгоритм опроса и осмотра, схема дерматоскопического заключения пациента с меланоцитарными новообразованиями кожи.

Ключевые слова: меланома, базальноклеточный рак, факторы риска, дерматоскопия, автоматизированная картография, диагностика, анамнез, осмотр.

Abstract. Results of the genetic typing and immunologic analysis in patients with atopic dermatitis are presented. Various genetic polymorphisms in genes of GST (M1, T1 and P1) were described in patients with atopic dermatitis. The whole set of the results obtained indicates the necessity to pay attention to the detoxication abnormalities in patient with atopic dermatitis while working out personalized treatment and preventive measures.

Keywords: atopic dermatitis, genetics, polymorphisms in genes of GST, gastro-intestinal disorders in patients with atopic dermatitis.

По данным современных эпидемиологических исследований установлен рост распространенности меланомы и других злокачественных новообразований кожи во многих странах мира, в том числе и в России [1, 2]. Высокий метастатический потенциал меланомы и низкая эффективность системной терапии при неоперабельной форме заболевания ведут к высокому уровню смертности [1], поэтому диагностика меланомы кожи на уровне *in situ* является основным условием эффективного и безрецидивного лечения. По данным статистического анализа с 2006 по 2016 г. в России распространенность меланомы кожи выросла с 39,7 до 59,3 на 100 тысяч населения, при этом удельный вес больных с меланомой I–II стадии также увеличился с 64,9 до 79,1 на 100 тыс. населения, а количество больных с меланомой кожи, выявленных активно, увеличилось с 9,5 до 25,8 человека на 100 тысяч населения. Эти данные, очевидно, свидетельствуют об усилении внимания врачей и пациентов к новообразованиям кожи, а также улучшении качества диагностики этой злокачественной опухоли кожи [2].

Затрудняют постановку диагноза и приводят к диагностическим ошибкам большое число клиничко-морфологических форм пигментных и беспигментных новообразований кожи, недостаточные знания населения и врачей относительно факторов риска развития злокачественных новообразований кожи, особенностей осмотра и ведения пациентов с новообразованиями кожи, отсутствие у врачей практических навыков по дерматоскопии. Кроме этого, как среди населения и так врачей существует множество устаревших представлений о профилактике и клинических признаках злокачественных новообразований кожи. Например, неверным является мнение, что злокачественное новообразование обязательно должно проявляться кровоточивостью, изъязвлением, отсутствием волос в опухоли, крупным размером и темным цветом новообразования (такие клинические признаки не соответствуют начальным признакам опухоли), а удаление невусов акральных локализаций, диспластических невусов и других новообразований кожи необходимо для профилактики злокачественного перерождения невусов в меланому (в 30–70% случаев меланома кожи возникает *de novo*, т. е. на здоровой коже вне невуса) [3, 4].

Таким образом, для своевременной диагностики злокачественных новооб-

разований кожи врачам клинических специальностей необходимо знать факторы риска развития злокачественных новообразований кожи, уметь правильно собирать анамнез, осматривать пациента, давать адекватные рекомендации по периодичности осмотра в зависимости от степени риска развития злокачественных новообразований кожи у конкретного пациента или своевременно направить пациента на консультацию к онкологу.

По данным как российских, так и зарубежных клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных меланомой кожи к высоким факторам риска развития меланомы кожи относят: генетическую мутацию CDKN2A, наличие 5 и более атипических (диспластических) невусов на коже пациента, рак кожи в анамнезе, семейные случаи меланомы, I и II фототип по Фитцпатрику, наличие более 100 простых невусов и др. Доказано, что при наличии нескольких факторов риск развития меланомы возрастает [3–6].

На основании исследований по выявлению факторов риска меланомы кожи и правил клинического и дерматоскопического осмотра нами предложен алгоритм сбора анамнеза, клинического осмотра пациентов с новообразованиями кожи, а также план дерматоскопического заключения для новообразований кожи (рис. 1, 2).

¹ Контактная информация:
derma2006@yandex.ru

Паспортная часть:
 Ф.И.О. _____
 Возраст _____
 Жалобы _____

Anamnesis morbi:
 Рак кожи в анамнезе _____
 Наличие/удаление диспластических невусов в анамнезе _____

Anamnesis vitae:
 Отношение к инсоляции/искусственный загар _____

Сопутствующие заболевания (злокачественные новообразования, иммуносупрессия, аутоиммунные заболевания) _____

Наследственность по злокачественным новообразованиям кожи _____

Профессия _____

Status praesens:
Status localis:
 Фототип _____
 Признаки фотоповреждения кожи: _____

Количество простых невусов _____
 Наличие клинически диспластических невусов _____
 Наличие врожденных невусов (размер) _____

Клиническое описание новообразования:
 Локализация: _____
 Размер: _____
 Цвет: _____
 Форма: _____
 Границы: _____
 Поверхность: _____
 Консистенция: _____
 Особенности: _____
 Симптом «гадкого утенка»: _____

Дерматоскопическое заключение: _____

Рис. 1. Алгоритм сбора анамнеза, клинического осмотра пациентов с новообразованиями кожи

Классическое обследование больного основывается на субъективном (пациента) и объективном исследовании (осмотре, инструментальных методах исследования). Субъективное исследование ставит цель выяснить жалобы пациента по поводу заболевания, историю заболевания и жизни больного.

Хотя жалобы пациента с новообразованиями кожи носят субъективный характер, однако пренебрегать ими не стоит, так как информация о появлении нового новообразования или динамические изменения в существующем новообразовании могут послужить знаком для более тщательного осмотра и своевременного выявления злокачественного новообразования.

Для меланоцитарных новообразований характерны возрастные особенности. В младенческом возрасте пигментные новообразования отсутствуют (за исклю-

чением врожденных невусов), в юношеском и взрослом возрасте появляются простые пограничные невусы, а в пожилом характерна физиологическая инволюция невусов. Меланома кожи может встречаться в любом возрасте, однако пик заболеваемости приходится на возраст старше 75 лет, а в детском и подростковом возрасте эта опухоль кожи почти не встречается. В пожилом и старческом возрасте появление нового или рост существующего меланоформного новообразования должны вызывать онкологическую настороженность врача [7].

Из anamnesis morbi пациента с новообразованиями кожи важно выяснить:

- наличие меланомы в анамнезе (относительный риск увеличивается в 8–15 раз и до 30 раз, если меланома была у родителей) [3, 8];
- наличие базальноклеточного, плоскоклеточного рака в анамнезе (повыша-

ет риск немеланомного рака кожи в 10 раз [9]. Известно, что риск немеланомного рака выше в 3 раза у людей с меланомой в анамнезе [10];

- наличие диспластических невусов (пациенты с диспластическими невусами подвержены риску развития меланомы в 4–10 раз больше, чем без них) [11, 12].

В anamnesis vitae обращают внимание на привычки пациента, особенно в отношении естественной и искусственной инсоляции, которые повышают риск рака кожи:

- *Солнечные ожоги.* Чрезмерная инсоляция и солнечные ожоги в анамнезе увеличивают относительный риск развития меланомы в 2 раза (риск увеличивается вне зависимости от возраста, в котором возник ожог). Доказано, что интенсивная эпизодическая инсоляция (отпуск) связана с более высоким риском меланомы, особенно поверхностно-распространяющейся формы. А при хронической постоянной инсоляции — выше риск актинического кератоза, плоскоклеточного рака, базальноклеточного рака, лентиго-меланомы [13, 14].

- *Солярий.* Относительный риск развития меланомы выше на 16–25% у людей, посещавших солярий, особенно в возрасте до 35 лет, чем у людей, никогда не посещавших солярии. Известно, что среди людей молодого возраста соляриями чаще пользуются девушки, а это может являться одним из факторов, способствующих более высокой заболеваемости меланомой кожи у девушек, чем у юношей [15–17].

Важен сбор анамнеза сопутствующих заболеваний, особенно злокачественных новообразований и других заболеваний, связанных с иммуносупрессией или иммуносупрессивной терапией.

Как было отмечено выше, риск повторной меланомы в 8–30 раз выше у пациентов с меланомой в анамнезе и риск возникновения меланомы выше в 3 раза у людей, имеющих анамнез по немеланомным ракам кожи [8, 10, 18].

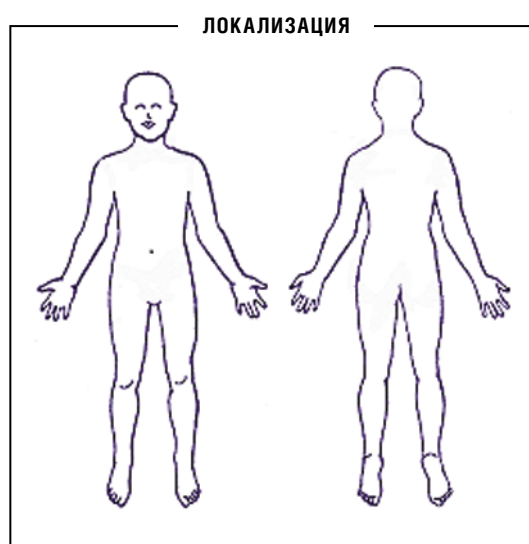
Злокачественные заболевания молочной железы, почек, предстательной железы, щитовидной железы, яичников, поджелудочной железы, неходжкинская лимфома и лейкоз увеличивают риск развития меланомы в 2 и более раз [19–24]. Часто ассоциации меланомы и других злокачественных новообразований возникают при сочетании генетических или экологических факторов.

После трансплантации органов (печени и сердца) риск меланомы кожи в 2,7 раза, а немеланомного рака кожи

ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ МЕЛАНОЦИТАРНОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ

1. ФИО _____, возраст _____
2. Вид исследования (дерматоскоп) _____
3. Иммерсионная жидкость _____
4. Симметрия (моноаксиальная, биаксиальная)/асимметрия _____
5. Границы (четкие, нечеткие), размер _____ цвета (количество) _____
6. Локализация _____
7. Структуры меланоцитарных новообразований

	Структуры	Есть
Пигментная сеть	типичная	
	атипичная	
Радиальные полосы	регулярные	
	нерегулярные	
Глобулы/точки	регулярные	
	нерегулярные	
Сосуды	типичные	
	атипичные	
Бело-голубая вуаль		
Участки регресса		
Гомогенная голубая пигментация		
Бесструктурные участки	Гипопигментация	
	Гиперпигментация	
Особые локализации		
ЛИЦО: Псевдосеть	типичная	
	атипичная	
Другие структуры (лицо)		
Параллельные структуры в бороздках или другая типичная модель (ладони, подошвы)	типичные	
	атипичные	
	Параллельные структуры в гребнях/нерегулярная фибриллярная модель	



8. «Правило 7 признаков» (Алгоритм G. Argenziano): 3 и более балла (подозрение на злокачественное новообразование).

№	Дерматоскопические признаки	Количество баллов
1.	Большие (оценка в 2 балла)	
	Атипичная пигментная сеть	
	Бело-голубая вуаль	
	Атипичные сосуды	
2.	Малые (оценка в 1 балл)	
	Нерегулярные радиальные полосы	
	Нерегулярные точки/глобулы	
	Нерегулярные бесструктурные участки	
	Участки регресса	
3.	Общий дерматоскопический индекс образования	

9. Комментарии _____
10. Заключение _____
- Врач-дерматовенеролог _____

Рис. 2. Форма дерматоскопического заключения для меланоцитарных новообразований

в 29 раз выше, чем в популяции [25]. А риск развития меланомы кожи выше на 50% у пациентов с ВИЧ-инфекцией

и СПИД, чем у здоровых людей [26, 27]. Установлен повышенный риск развития меланомы кожи при ревматоидном

артрите — на 23%, при болезни Крона — на 80%, неспецифическом язвенном колите — на 23%. Причем доказано, что

повышенный риск развития меланомы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника не связан с типом лечения этих заболеваний [28, 29].

Наследственность и генетическая предрасположенность относятся к наиболее высоким факторам риска и обязательно должны учитываться при планировании наблюдения за новообразованиями пациента.

Генетическая предрасположенность характерна для пациентов с CDKN2A-мутацией, которая проявляется FAMMM-синдромом (familial atypical multi plemole melanoma). Считается, что у 6 из 10 человек с FAMMM-синдромом к восьмидесяти годам жизни развивается меланома. FAMMM-синдром — синдром семейных атипичных невусов и меланомы — характеризуется наличием одного и более семейных случаев меланомы у родственников первой или второй степени родства, наличием многочисленных (часто > 50) меланоцитарных невусов, некоторые из которых являются клинически диспластическими или атипичными невусами с характерной гистологической картиной.

При наличии у пациента семейной истории меланомы без атипичных невусов риск меланомы увеличивается в 2 раза. Наиболее высокий риск меланомы у пациентов, родственники которых перенесли меланому в молодом возрасте до 30 лет, а также более одного случая меланомы кожи у родственников первой линии родства [30].

Риск развития плоскоклеточного рака и базальноклеточного рака также возрастает у пациентов с семейной историей этих заболеваний [31].

Оценивая факторы риска развития рака кожи, уточняем профессию пациента. Риск развития меланомы подвержены пилоты и члены экипажа самолетов (риск выше в 2,2 раза по сравнению с популяцией) [32].

У людей, которые вынуждены длительное время находиться на солнце (моряки, колхозники, спортсмены), чаще немеланомный рак кожи. У 7% мужчин и 1% женщин в Великобритании рак кожи обусловлен профессиональным облучением (в том числе солнечной радиацией) [33]. Риск базальноклеточного рака на 43% выше у людей, работающих на открытом воздухе [34].

Status localis

При осмотре кожи пациента с новообразованиями необходимо отмечать пигментный фенотип пациента (фототип), кожные признаки фотоповреждения,

примерное количество простых невусов, выявлять клинически диспластические и врожденные невусы.

Фототип пациента по многочисленным исследованиям [3, 5, 29] относят к высоким факторам риска. Меланома кожи возникает в 2 раза чаще у людей с I фототипом по сравнению с IV фототипом [35]. Риск базальноклеточного рака на 70% выше у людей с I–II фототипом по сравнению с III–IV фототипом [36].

Признаки повреждения кожи ультрафиолетовыми лучами свидетельствуют о длительном и чрезмерном нахождении пациента на солнце. По данным исследований до 86% случаев меланомы и до 90% случаев базальноклеточного рака у людей со светлой кожей связаны с ультрафиолетовым излучением [37].

К признакам фотоповреждения кожи относятся: неравномерная пигментация кожи (пойкилодермия), солнечное лентиго, себорейный кератоз, лентиго на губах, ромбовидная кожа на задней поверхности шеи, актинический кератоз, каплевидный гипомеланоз, крапчатая пигментация, телеангиэктазии, множественные венозные ангиомы.

Осматривая пациента, необходимо приблизительно оценить количество невусов. Более 100 простых пограничных невусов увеличивают риск развития меланомы в 7 раз, по сравнению с наличием у пациента менее 15 простых невусов [36, 37]. Известно, что количество невусов генетически детерминировано, но из-за инсоляции может увеличиваться количество простых невусов, при этом доказано, что длительная и регулярная инсоляция оказывает большее влияние на формирование новых невусов, чем солнечные ожоги [38].

Наличие клинически атипичных (диспластических) невусов повышает риск развития меланомы у пациента. Доказано, что чем больше диспластических невусов у пациента, тем выше риск меланомы (1 диспластический невус повышает риск развития меланомы в 1,45 раза, 3 диспластических невуса повышают риск развития меланомы в 6 раз). Кроме этого, оценивая риск развития меланомы кожи у пациента с диспластическими невусами, важно учитывать личный и семейный анамнез, в том числе по наличию диспластических невусов у родственников и семейным случаям меланомы кожи [39].

По протоколу, принятому Международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARS), клиническими признаками атипичного невуса является невус

с плоским и папулезным компонентом, а также должны присутствовать три из следующих признаков [36]:

- размер невуса от 5 мм и более;
- неравномерная пигментация;
- неправильные асимметричные очертания, нечеткий край;
- эритема.

Крупные врожденные невусы также относят к высоким факторам риска. Врожденные меланоцитарные невусы появляются в течение первого года жизни. Риск возникновения меланомы на мелких (размер менее 1,5 мм) и средних невусах (размер от 1,5 до 20 мм) менее 1%. В этих невусах возможно редкое развитие меланомы после пубертата, во взрослом возрасте. Чаще меланома локализуется на границе со здоровой кожей и исходит из эпидермиса у дермоэпидермального соединения. Данные исследования рисков развития меланомы в крупных и гигантских невусах (размер для взрослых более 20 см) значительно варьируют и составляют от 2% до 20%. Считается, что меланома на крупных невусах может возникать в детском и подростковом возрасте, сложнее диагностируется клинически, так как возникает ниже дермоэпидермального соединения. По современным данным считается, что чаще меланомы на крупных невусах могут возникать доброкачественные пролиферативные узлы, которые при гистологическом исследовании могут напоминать меланому, что может приводить к гипердиагностике и неправильной тактике ведения больных [40–42].

Клинические методы оценки, позволяющие заподозрить меланому кожи

Классическим способом, позволяющим клинически заподозрить меланому, является метод ABCD и его более современный и точный аналог ABCDE: A (asymmetry) — асимметрия, B (border) — нечеткость границ, C (color) — вариабельность окраски, D (diameter) — диаметр более 6 мм, E (evolution) — эволюция (изменение) новообразования [43].

Однако клиницисты, диагностирующие новообразования кожи, сталкиваются с проблемой, связанной с попыткой отличить меланому от других клинически атипичных невусов, которые также часто соответствуют некоторым или всем критериям ABCDE. Кроме того, полагаться исключительно на подход ABCDE нельзя, так как меланома кожи может иметь диаметр менее 6 мм или не иметь критериев ABCDE (например, узловатая меланома).

Другим клиническим признаком злокачественного новообразования кожи является симптом «гадкого утенка» и «красной шапочки». Симптом «гадкого утенка» впервые предложен в 1998 г. J.J.Grob и соавт. Этот симптом основан на морфологической оценке новообразований кожи и клиническом отличии злокачественного поражения кожи от множества доброкачественных пигментных новообразований. Другим вариантом симптома «гадкого утенка» является обнаружение единственного и изменяющегося с течением времени новообразования в определенной анатомической области [44].

Симптом «красной шапочки» характеризуется дерматоскопическими отличиями злокачественного новообразования от других невусов при клинически однотипной картине (по аналогии со сказкой Ш. Перро — когда волк издали казался бабушкой, а вблизи были видны острые волчьи зубы) [45].

Дерматоскопическая диагностика входит в стандарт осмотра пациента с новообразованиями кожи и увеличивает правильность клинического диагноза от 5% до 30% в зависимости от квалификации врача [46]. По данным A. Blum повышение квалификации в области дерматоскопии влияет на точность дерматоскопической диагностики, а клиническая картина и анамнез пациентов помогают специалистам среднего уровня и начинающим дерматоскопистам в диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований [47]. Для стандартизации описания дерматоскопических признаков нами предложена форма дерматоскопического заключения для меланоцитарных новообразований (рис. 2).

Кроме стандартной дерматоскопии для эффективного динамического наблюдения за новообразованиями и объективизации дерматоскопического исследования желателен использование фото- и видеодерматоскопии. Фотодерматоскопическое исследование входит в стандарт диагностики новообразований во многих странах мира, помогая оценить динамические изменения в новообразовании, произошедшие в течение нескольких месяцев или лет. У пациентов с большим количеством простых меланоцитарных, диспластических невусов у пациентов с очень высоким риском развития меланомы выявить меланому кожи на раннем этапе помогает автоматизированный мониторинг (автоматическое фотографирование новообразований на всей поверхности кожи и сравнение макроснимков и дерматоскопических фотографий во времени). В 2017 г. с помощью видеодерматоско-

пии и автоматизированного мониторинга зарегистрирована наименьшая по размеру меланома (размер менее 1 мм) у 32-летней женщины, имевшей в анамнезе три меланомы. Пациентка проходила автоматизированный мониторинг всего тела с интервалами 3 месяца (использовался видеодерматоскоп FotoFinderbodystudio АТВМ) [48].

Таким образом, ведение пациентов с новообразованиями на современном, квалифицированном уровне не должно ограничиваться только осмотром и удалением «подозрительного на злокачественное» новообразования, является необходимой оценка факторов риска, на основании которых врач должен рекомендовать пациенту профилактические мероприятия, включающие регулярные осмотры пациентов каждые 3, 6 или 12 месяцев. ■

Литература

1. Демидов Л. В., Утяшев И. А., Харкевич Г. Ю. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины // *Consilium Medicum*. 2013; 2–3: 42–47.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. Карпина А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В.
3. Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. Wellington: Cancer Council Australia and Australia Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, 2008.
4. Алиев М. Д., Бохан Б. Ю., Демидов Л. В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных меланомой кожи. М., 2014.
5. Rutkowski P., Wysocki P. J., Nowecki Z. I. et al. Cutaneous melanoma: diagnostic and therapeutic guidelines in 2013 // *Przegl Dermatol*. 2013; 100: 1–15.
6. Guidelines Working Group. National Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up of Malignant Melanomas. Oslo: Norwegian Directorate of Health, 2011.
7. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», 2010.
8. Zhang H., Bermejo J. L., Sundquist J. et al. Modification of second cancer risk after malignant melanoma by parental history of cancer // *Br J Cancer*. 2008; 99: 536–388.
9. Crocetti E., Guzzinati S., Paci E. et al. The risk of developing a second, different, cancer among 14 560 survivors of malignant cutaneous melanoma: a study by AIRTUM (the Italian Network of Cancer Registries) // *Melanoma Res*. 2008; 18: 230–234.
10. Gandini S., Sera F., Cattaruzza M. S. et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi // *European Journal of Cancer*. 2005; 41: 28–44.
11. Olsen C. M., Carroll H. J., Whiteman D. C. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma // *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3: 233–245.
12. Olsen C. M., Carroll H. J., Whiteman D. C. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling // *Int J Cancer*. 2010; 127: 2430–2445.
13. Olsen C. M., Zens M. S., Green A. C. et al. Biologic markers of sun exposure and melanoma risk in women: Pooled case-control analysis // *Int J Cancer*. 2011; 129: 713–723.
14. Dennis L. K., Vanbeek M. J., Beane Freeman L. E. et al. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis // *Ann Epidemiol*. 2008; 18: 614–627.
15. Coelho S. G., Hearing V. J. UVA tanning is involved in the increased incidence of skin cancers in fair-skinned young women // *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010; 23: 57–63.
16. Boniol M., Autier P., Boyle P. et al. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2012; 345: e4757. DOI: 10.1136/bmj.e4757.
17. Colantonio S., Bracken M. B., Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: Systematic review and meta-analysis // *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70 (5): 847–857.
18. Rees J. R., Zens M. S., Gui J. et al. Non melanoma skin cancer and subsequent cancer risk // *PLoS One*. 2014, Jun; 9 (6).
19. Bonadies D. C., Bale A. E. Hereditary melanoma // *Current Problems in Cancer*. 2011; 35: 162–172.
20. Bradford P. T., Freedman D. M., Goldstein A. M. et al. Increased risk of second primary cancers after a diagnosis of melanoma // *Arch Dermatol*. 2010; 146: 265–272.
21. Yang G. B., Barnholtz-Sloan J. S., Chen Y. et al. Risk and Survival of Cutaneous Melanoma Diagnosed Subsequent to a Previous Cancer // *Archives of Dermatology*. 2011; 147: 1395–1402.
22. Goggins W., Gao W., Tsao H. Association between female breast cancer and cutaneous melanoma // *Int J Cancer*. 2004; 111: 792–794.
23. Li W. Q., Qureshi A. A., Ma J. et al. Personal History of Prostate Cancer and Increased Risk of Incident Melanoma in the United States // *J Clin Oncol*. 2013, November 4, 51.
24. Olsen C. M., Lane S. W., Green A. C. Increased risk of melanoma in patients with chronic lymphocytic leukaemia: systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Melanoma Res*. 2016, Apr; 26 (2): 188–194.
25. Green A. C., Olsen C. M. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Acta Derm Venereol*. 2015, Nov; 95 (8): 923–927.
26. Olsen C. M., Knight L. L., Green A. C. Risk of melanoma in people with HIV/AIDS in the pre- and post-HAART eras: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *PLoS One*. 2014; 9 (4): e95096.

27. *Van der Leest R. J., Flohil S. C., Arends L. R.* et al. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015, Jun; 29 (6): 1053–1062.
28. *Singh S., Nagpal S. J., Murad M. H.* et al. Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.033.
29. *Simon T. A., Thompson A., Gandhi K. K.* et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Arthritis Res Ther*. 2015, Aug 15; 17: 212.
30. *Fallah M., Pukkala E., Sundquist K.* et al. Familial melanoma by histology and age: Joint data from five Nordic countries // *Eur J Cancer*. 2014, Apr; 50 (6): 1176–1183.
31. *Qureshi A. A., Zhang M., Han J.* Heterogeneity in host risk factors for incident melanoma and non-melanoma skin cancer in a cohort of US women // *J Epidemiol*. 2011; 21: 197–203.
32. *Sanlorenzo M., Wehner M. R., Linos E.* et al. The Risk of Melanoma in Airline Pilots and Cabin Crew: A Meta-analysis // *JAMA Dermatol*. 2015; 151 (1): 51–58.
33. *Young C., Rushton L.* Occupational cancer in Britain: Skin cancer // *Br J Cancer*. 2012; 107, Suppl 1: S71–5.
34. *Schmitt J., Seidler A., Diepgen T. L., Bauer A.* Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis // *Br J Dermatol*. 2011; 164: 291–307.
35. *Crocetti E., Guzzinati S., Paci E.* et al. The risk of developing a second, different, cancer among 14 560 survivors of malignant cutaneous melanoma: a study by AIRTUM (the Italian Network of Cancer Registries) // *Melanoma Res*. 2008; 18: 230–234.
36. *Gandini S., Sera F., Cattaruzza M. S.* et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi // *European Journal of Cancer*. 2005; 41: 28–44.
37. *Olsen C. M., Carroll H. J., Whiteman D. C.* Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma // *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3: 233–245.
38. *Bauer J., Garbe C.* Acquired Melanocytic Nevi as Risk Factor for Melanoma Development. A Comprehensive Review of Epidemiological Data // *Pigment Cell Res*. 2003; 16: 297–306.
39. *Celebi J. T., Ward K. M., Wanner M., Polsky D., Kopf A. W.* Evaluation of germline CDKN2 A, ARF, CDK4, PTEN, and BRAF alterations in atypical mole syndrome // *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30: 68–70.
40. *Jeremy Nikfarjam, Earle Chambers.* Congenital Melanocytic Nevi and the Risk of Malignant Melanoma: Establishing a Guideline for Primary-Care Physicians // *The Einstein Journal of Biology and Medicine*. 2012; 11–18.
41. *Quaba A. A., Wallace A. F.* The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in «large» congenital nevocellular nevi // *Plast Reconstr Surg*. 1986, 78 (2): 174–181.
42. *Ruiz-Maldonado R., Tamayo L., Laterza A. M., Durán C.* Giant pigmented nevi: Clinical, histopathologic, and therapeutic considerations // *J Pediatr*. 1992, 120 (6): 906–911.
43. *Abbasi N. R., Shaw H. M., Rigel D. S.* et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria // *JAMA*. 2004; 292: 2771–2776.
44. *Grob J. J., Bonerandi J. J.* The ‘ugly duckling’ sign: identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening // *Arch Dermatol*. 1998; 134 (1): 103–104.
45. *Mascaro J. M. Jr., Mascaro J. M.* The dermatologist’s position concerning nevi: a vision ranging from ‘the ugly duckling’ to ‘little red riding hood’ // *Arch. Dermatol*. 1998, 134, 1484–1485.
46. *Kittler H., Pehamberger H., Wolff K., Binder M.* Diagnostic accuracy of dermoscopy // *Lancet Oncol*. 2002; 3: 159–165.
47. *Blum A., Hofmann-Wellenhof R., Luedtke H., Ellwanger U., Steins A., Roehm S., Garbe C., Soyer H. P.* Blackwell Publishing, Ltd. Value of the clinical history for different users of dermoscopy compared with results of digital image analysis // *JEADV*. 2004, 18, 665–669.
48. *Bengu N. Akay.* Correspondence: Dermatoscopy of a melanoma less than one millimeter in diameter // *International Journal of Dermatology*. 2017.

**XXIII Международный конгресс
“Гепатология сегодня”**

**23-25
марта 2018**

РОПИП® Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

Реклама 12+

Хроническая цереброваскулярная патология, эндотелиальная дисфункция и эффективность релиз-активных препаратов к эндогенным регуляторам мозга

А. П. Рачин*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Выговская*, кандидат медицинских наук

М. Б. Нувахова*, кандидат медицинских наук

А. А. Воропаев*

Л. Ю. Тарасова*, кандидат медицинских наук

С. А. Рачин**

Д. В. Смирнова**

ФГБУ НМИЦ РК МЗ РФ, Москва

ФГБОУ ВО Первый СПбГМУ им. ак. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Хроническая ишемия мозга — это синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, проявляющийся клиническими неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемия, транзиторная ишемическая атака, инсульт).

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, эндотелиальная дисфункция.

Abstract. Chronic cerebral ischemia is the syndrome of progressing multi-focal or diffusive cerebral lesion, manifested in clinical neurological, neuro-psychologic and/or mental disorders, conditioned chronic cerebral brain insufficiency and/or repeated episodes of acute disorders in cerebral blood circulation (discirculation, transitory ischemic attack, stroke).

Keywords: chronic cerebral ischemia, endothelial dysfunction.

Цереброваскулярные заболевания представляют собой одну из актуальных проблем современной клинической медицины. Достаточно широкую актуальность приобретают хронические цереброваскулярные расстройства, значительно влияющие на качество жизни пациентов старших возрастных групп [1].

В этой связи необходимо отметить, что в России количество пациентов с хронической ишемией головного мозга неуклонно растет, составляя более 650 на 100 000 населения.

Хроническая ишемия мозга — это синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, проявляющийся клинически неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения (дисгемия, транзиторная ишемическая атака, инсульт).

Несмотря на фоновое многообразие причин, патогенез поражения церебральных структур при хронических цереброваскулярных расстройствах типично однотипен и заключается в последовательном нарастании комплекса патофизиохимических рас-

стройств, обусловленных снижением уровня кислорода артериальной крови (гипоксемией), с одной стороны, и воздействием интермедиатов недоокисленного кислорода (оксидантным стрессом), с другой стороны.

Следует отметить, что длительно существующая диспропорция между потребностями и возможностями адекватного кровоснабжения головного мозга ведет к формированию хронической церебральной ишемии. Основными причинами, которые обуславливают возникновение и развитие хронической ишемии мозга, являются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз. В связи с этим в зависимости от этиологии выделяют гипертоническую, дисметаболическую или атеросклеротическую энцефалопатию [3].

¹ Контактная информация:
andrey_ratchin@mail.ru

У подавляющего большинства пациентов отмечаются те или иные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, из которых ведущими являются: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет; курение; избыточная масса тела, гиподинамия; злоупотребление алкоголем, индивидуально значимые стрессы и отягощенная наследственность (инсульт и инфаркт миокарда) у ближайших родственников [4].

В последние годы все больше обсуждается роль эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является одним из ведущих патогенетических звеньев развития атеросклероза, АГ, гипергомоцистеинемии и, как следствие, лежит в основе прогрессирования хронической ишемии головного мозга.

Хроническая ишемия мозга клинически проявляется неврологическими, эмоциональными и когнитивными нарушениями, имеющими в большинстве случаев прогрессирующий характер [5].

Следует отметить, что к настоящему времени достаточно подробно исследованы механизмы возникновения и формирования острого мозгового ишемического инсульта, однако основные этапы развития хронической ишемии мозга требуют серьезного и глубокого изучения. В значительной степени это связано с трудностью создания адекватной экспериментальной модели у животных — крайне сложно воспроизвести у здорового животного хронический процесс, развивающийся у человека на протяжении целого ряда лет.

Клиническая картина хронической ишемии головного мозга многолика, ее основные клинические проявления — когнитивные и эмоциональные расстройства, экстрапирамидные нарушения, атактический, псевдобульбарный, пирамидный синдромы — при отсутствии должной терапии имеют тенденцию к прогрессированию и могут быть представлены в различных комбинациях [6].

Когнитивные расстройства проявляются нарушениями памяти, снижением темпа умственной деятельности, быстрой истощаемостью, нарушением процессов обобщения понятий. Иногда подобная клиническая картина характеризуется присоединением апраксии, агнозии и афатических расстройств.

Эмоциональные нарушения протекают по типу тревожности, депрес-

сии, нередко проявляются диссомнией в форме трудности засыпания (более 30 минут), частыми ночными пробуждениями, поверхностным сном и повышенной дневной сонливостью [7].

Экстрапирамидные нарушения характеризуются наличием акинеторигидного синдрома, дрожания головы по типу «нет-нет» и постурального тремора в ногах.

Атаксия, как правило, носит мозжечковый (по типу динамической атаксии) или вестибулярный характер в рамках вертебрально-базилярной недостаточности, иногда сочетается с интенционным тремором или горизонтальным мелкокоразмашистым нистагмом. У некоторых больных атаксия может быть обусловлена дисфункцией лобных долей, проявляться апраксией ходьбы с замедлением походки, укорочением и неравномерностью шага и неустойчивостью при поворотах.

Псевдобульбарный синдром проявляется рефлексами орального автоматизма, оживлением нижнечелюстного рефлекса, эпизодами насильственного плача (реже — смеха) и дизартрией.

Пирамидные нарушения достаточно часто возникают у пациентов, но, как правило, носят рефлекторный характер (оживление глубоких рефлексов и расширение рефлексогенных зон, нередко — асимметричные кистевые и стопные патологические рефлексы) при отсутствии мышечной слабости, т. н. «рефлекторные» парезы.

Сенсорные нарушения определяются наличием у пациента предшествующих эпизодов острых нарушений мозгового кровообращения (гемипарезия или «чистый сенсорный» дефект при лакунарном инсульте и др.), а также зависят от сопутствующей патологии (полиневритические расстройства при сахарном диабете и т. д.).

Сбор анамнеза при хронической ишемии головного мозга требует выявления фонового сосудистого заболевания, установления связи между характером течения и динамикой неврологических симптомов. Важным является наличие прогрессирующего, ступенеобразного ухудшения состояния, напротив, постепенно нарастающий неврологический дефицит скорее всего свидетельствует против сосудистого характера процесса.

Задачами инструментально-лабораторной диагностики хронической ишемии мозга являются установление самого факта сосудистого поражения головного мозга, выявление его при-

чины или сочетания причин, контроль за эффективностью проводимого лечения. В настоящее время исключительное значение в диагностике цереброваскулярных расстройств приобретает магнитно-резонансная томография головного мозга. Накопленный фактический материал свидетельствует о значимости таких критериев, как наличие, число и расположение постишемических очагов (визуализируются как гиперденсивные в T2-режиме), выраженность изменений перивентрикулярного белого вещества (лейкоареоз), расширение желудочковой системы мозга, увеличение объема субарахноидальных и цистернальных пространств [8].

Оценка состояния кровотока по магистральным артериям головы и внутримозговым сосудам осуществляется при помощи ультразвуковой доплерографии.

По результатам применения данного метода для церебральной гемодинамики при хронической ишемии головного мозга характерно: прогрессивное снижение линейной скорости кровотока от стадии к стадии, нарастание асимметрии кровотока, повышение сосудистого сопротивления, снижение эластичности церебральных сосудов, нарастание частоты и выраженности стенозов, более выраженные изменения в магистральных артериях каротидного бассейна, особенно на первых этапах заболевания, более быстрые темпы депрессии кровотока в левом полушарии, гиперконстрикторная направленность нарушения ауторегуляции, постепенное увеличение скорости кровотока по глубоким венам на первых этапах заболевания и снижение скорости венозного оттока при истощенности компенсаторных возможностей.

Важно понимать, что применение дуплексного сканирования, спектрального анализа доплеровского сигнала позволяют значительно повысить качество диагностики, предоставляя информацию о размере, локализации, структуре атеросклеротической бляшки. Необходимым критерием является отношение «интима/медиа», позволяющее судить о тяжести поражения сосудистой стенки. Оценка функционального резерва церебральной гемодинамики проводится по результатам функциональных проб с гипервентиляцией. В клиническую практику активно внедряется метод ультразвуковой доплерографии внутримозговых сосудов, позволяющий регистрировать

сигналы от проходящих через исследуемый сосуд микроэмболов. Особое значение имеют исследования коагулирующих и реологических свойств крови и ее биохимического состава.

Лечение подавляющего числа пациентов должно осуществляться в амбулаторных условиях, но должно быть дифференцированным в зависимости от преобладания тех или иных факторов риска. Целесообразны коррекция диеты, регулярный контроль артериального давления, исключение потребления алкоголя и курения, коррекция сопутствующих соматических заболеваний. Учитывая наличие когнитивных нарушений, необходимо обучение родственников больного, разъяснение им характера и целей лечебных мероприятий. В настоящее время речь идет о двух возможных направлениях терапии ишемического поражения ткани мозга: улучшение перфузии ткани мозга, нейропротекторная терапия. Наиболее перспективна комбинация представленных двух направлений.

В последние годы изучение состояния сосудистой стенки и поиск возможностей целенаправленного лечения ЭД является важной клинико-экспериментальной задачей, однако в настоящее время суще-

ствует мало лекарственных препаратов для специфической коррекции данного состояния [9]. В этой связи огромное внимание уделяется релиз-активным препаратам на основе эндогенных регуляторов. Данные препараты обладают выраженной фармакологической активностью. К подобным препаратам относится Диваза — комбинированный препарат, содержащий:

- аффинно очищенные антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому белку S-100, которые модифицируют функциональную активность белка S-100, осуществляющего в мозге сопряжение информационных и метаболических процессов; обладают мембранотропным действием, вызывая снижение амплитуды и подавление генерации потенциала действия; модулируют синаптическую пластичность в лимбических структурах мозга, гиппокампе, ретикулярной формации; способствуют усилению тормозных влияний ГАМК в центральной нервной системе; проявляют свойства агониста сигма-1-рецептора *in vitro*; ингибируют процессы перекисного окисления липидов; оказывают нормализующее влияние на интегративную деятель-

ность мозга, что проявляется широким спектром сбалансированных психофармакологических эффектов: ноотропным, нейропротекторным, антиамнестическим, антиоксидантным, антиастеническим и др.;

- аффинно очищенные антитела в релиз-активной форме к эндотелиальной NO-синтазе повышают активность фермента эндотелиальной NO-синтазы, восстанавливают выработку эндотелием оксида азота (NO), устраняют ЭД, оказывают эндотелиопротекторное действие и влияют на NO-зависимую вазодилатацию (сосудорасширяющее действие).

Результаты доклинических исследований препарата Диваза

Остановимся на некоторых экспериментальных исследованиях, подтверждающих факт наличия у Дивазы ноотропного, вазоактивного и антиоксидантного действия.

Ноотропное действие

Ноотропное действие Дивазы оценивалось по изменению двигательной активности лабораторных животных в тесте «открытое поле». Нарушение деятельности мозга оценивали по ухуд-

«ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» – МЕДИЦИНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОДОБРЕНО ВАК

Реклама

Номера за 2016 год доступны для скачивания **бесплатно**

Подписывайся на бесплатный дайджест. Будь в курсе событий в медицине!

App Store Google play



Рис. 1. Вазоактивное действие Дивазы

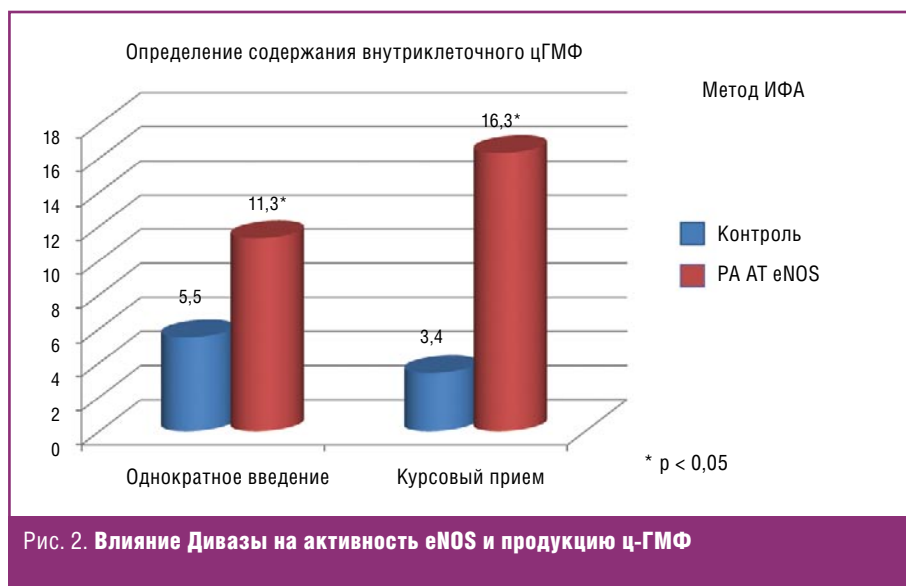


Рис. 2. Влияние Дивазы на активность eNOS и продукцию цГМФ

шению воспроизведения условных рефлексов, выработанных до операции (условный рефлекс до операции составлял 300 с). Пирацетам увеличивал время рефлекса в 1,2 раза, Кавинтон — в 1,25 раза, а релиз-активные антитела к белку S-100 способствовали практически полному восстановлению рефлекса до предоперационного уровня ($p < 0,05$ в отличие от контрольных животных с фототромбозом). Таким образом, в этом исследовании показано, что ноотропное действие релиз-активных антител к белку S-100 превосходит Пирацетам и Кавинтон [10].

В сравнительном исследовании, выполненном И. Н. Абдурасуловой и соавт. (2014), проводилась оценка эффективности Тенотена, Импазы и Дивазы на модели бета-амилоидной амнезии у крыс. Амнезию у крыс (160 самцов Вистар) вызывали введением фрагмента бета-амилоида в правый боковой желудочек мозга (icv)

по координатам от брегмы: AP — 0,8, L 1,5, от поверхности мозга: Н 3,8. Исследуемые вещества вводили внутривентрикулярно (в/ж) 10 мл/кг со дня операции в течение 21 дня и сравнивали с контрольными группами (icv бета-амилоид + в/ж дистиллированная вода, icv физиологический раствор + в/ж дистиллированная вода, ложнооперированные, интактные) и препаратом мемантин в тестах: «распознавание новых объектов», «оперантное пищевое поведение», «открытое поле», «условная реакция пассивного избегания (УРПИ)». Полученные авторами результаты показали, что эталонный и исследуемые препараты полностью не устраняют все вызванные бета-амилоидом синдромы (амнезия, неophobia, нарушение исследовательской и локомоторной активности), но влияют на разные нарушения, индуцированные введением бета-амилоида. У Дивазы проявилась тен-

денция к коррекции амнезии, менее выраженная, чем у Мемантина. Кроме того, Диваза (также как и Мемантин) полностью нивелировала неophobia, которая проявлялась снижением исследовательской активности в новом окружении. У крыс, получавших Дивазу, улучшалась обучаемость оперантному пищевому поведению, что было аналогично действию Мемантина [11].

Вазоактивное действие

На фоне приема Дивазы выявлено достоверное увеличение микроциркуляции с вовлечением дополнительных, ранее незадействованных капилляров.

На 28-е сутки показатель интенсивности микроциркуляции приближался к значению нормы (525,7 перфузионной единицы) и составил 490,3 п.е. ($p < 0,05$ по сравнению с группой с ишемией) (рис. 1). Диваза способствует вовлечению в общую микроциркуляцию дополнительных, ранее не функционировавших капилляров [12, 13].

Антиоксидантное действие

В 2014 г. Е. И. Жавберт и соавт. представлено исследование, целью которого являлось оценить влияние препарата Диваза на процессы перекисного окисления липидов в организме животных в условиях гипоксии. Острую гемическую гипоксию у 60 белых беспородных крыс-самцов (180–230 г) вызывали однократным введением нитрита натрия (70 мг/кг), перед чем в течение 5 дней им вводили внутривентрикулярно Дивазу и дистиллированную воду в дозах 2,5 мл/кг, 5 мл/кг, 7,5 мл/кг, 10 мл/кг. Мексидол вводили в дозе 50 мг/кг внутривентрикулярно за 30 минут до нитрита натрия. В качестве группы сравнения использовали интактных крыс-самцов. Содержание продуктов перекисного окисления липидов определяли в полушариях головного мозга животных через 6 часов после введения нитрита натрия (спектрофотометрически и с помощью реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК)) [14].

Как показали результаты исследования, пероральное введение препарата Диваза в течение 5 дней приводит к снижению содержания диеновых конъюгатов в полушариях головного мозга крыс: снижение в гептановой фракции — на 27,8%, 16,7%, 9,7% и 11,8%, в изопропанольной фракции — на 47,4%, 41,1%, 9,3% и 7,5%, при введении препарата в дозах 2,5 мл/кг, 5 мл/кг,

7,5 мл/кг и 10 мл/кг соответственно, по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Статистически достоверные отличия были обнаружены в группе Диваза в дозах 2,5 и 7,5 мл/кг по сравнению с Мексидолом. Применение Дивазы в течение 5 дней в дозах 2,5 и 5 мл/кг приводит к достоверному снижению накопления продуктов, реагирующих с ТБК, на 20,1 и 27,5% по сравнению с контролем.

Авторами сделаны выводы о том, что на модели острой гемической гипоксии Диваза обладает антиоксидантной активностью. Введение как Мексидола, так и Дивазы во всех исследуемых дозах предупреждает или ограничивает гипоксическую гиперактивацию процессов перекисного окисления липидов — накопление диеновых конъюгатов и ТБК-реагирующих продуктов в тканях мозга. Максимальный антиоксидантный эффект Дивазы, превышающий эффект Мексидола, отмечается в дозах 2,5 мл/кг и 5,0 мл/кг.

Также экспериментальные исследования подтвердили, что Диваза обладает ангиопротекторной активностью, что связано с увеличением активности эндотелиальной NO-синтазы и повышением продукции цГМФ (рис. 2) [15–18]. Применение РА АТ eNOS способствует повышению продукции внутриклеточного цГМФ, что может свидетельствовать о повышении активности внутриклеточных NO-синтаз.

Опыт применения препарата Диваза при хронической ишемии головного мозга

Нами проведено несравнительное наблюдательное исследование, целью которого явилось оценить клиническую эффективность Дивазы в лечении астеновегетативных и вестибулярных расстройств у пациентов с хронической цереброваскулярной болезнью.

Проведена оценка эффективности и безопасности препарата Диваза у 50 пациентов (30 женщин, 20 мужчин, средний возраст — $62,2 \pm 0,27$ года) с диагнозом «хроническая ишемия головного мозга 2-й стадии» на протяжении 12 недель наблюдения, с оценкой результатов лечения через 4, 8 и 12 недель по следующим шкалам:

- Шкала Гамильтона — для оценки депрессии.
- Визуально-аналоговая шкала — для оценки таких симптомов, как астения, головная боль, головокружение, тревога, снижение памяти, эмоциональная лабильность.
- Шкала для оценки выраженности изменений со стороны вегетативной нервной системы (анкета А. М. Вейна и А. Д. Соловьевой).
- Шкала оценки когнитивных функций (шкала MMSE).
- Шкала астении (MFI-20).

Пациенты получали препарат Диваза по 2 таблетке 3 раза в сутки на протяжении 12 недель наблюдения. Препарат принимался вне приема пищи с рекомендацией «таблетку держать во рту до полного растворения».

Результаты исследования

При оценке результатов исследования, полученных в ходе анализа когнитивных функции по шкале MMSE, отмечалась увеличение суммарного показателя между скринингом и заключительным визитом. Однако достоверных отличий между визитами нами получено не было. В то же время при анализе динамики симптомов по шкале астении (MFI-20) нами получены результаты, констатирующие, что препарат Диваза оказывает противоастенический эффект, о чем свидетельствует значимое уменьшение клинических симптомов, особенно по шкале физической

ДИВАЗА

**современный ноотропный
вазоактивный препарат
с антиоксидантными свойствами
для лечения хронических нарушений
мозгового кровообращения**



схема приема:
2 таблетки
3 раза в день
в течение
3–6 месяцев

- ▲ улучшает память, внимание
- ▲ устраняет проявления астении
- ▲ улучшает мозговой кровоток
- ▲ предотвращает действие свободных радикалов



РУ ЛСП-006646/10-090710
www.materiamedica.ru
на правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Таблица 1

Динамика симптомов по шкале астении (MFI-20)

Симптомы	Скрининг	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
Общая астения	10,7 ± 0,45	10,4 ± 0,45	9,8 ± 0,40	9,6 ± 0,39
Физическая астения	12,1 ± 0,37*	11,8 ± 0,39	10,9 ± 0,32	10,7 ± 0,32*
Пониженная активность	9,7 ± 0,60	9,5 ± 0,61	8,9 ± 0,54	8,3 ± 0,50
Снижение мотивации	7,5 ± 0,45	7,2 ± 0,44	6,9 ± 0,41	6,7 ± 0,40
Психическая астения	13,0 ± 0,51	12,6 ± 0,53	11,8 ± 0,47	11,8 ± 0,48

Примечание. Выявлены достоверные отличия по показателю «Физическая астения» (между скринингом и 12-й неделей лечения при $p < 0,05$).

Таблица 2

Суммарный балл динамики симптомов по визуальной аналоговой шкале

Симптомы	Скрининг	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
Астения	4,0 ± 0,17*	3,8 ± 0,10	3,7 ± 0,11	3,4 ± 0,11*
Головная боль	5,0 ± 0,10*	4,8 ± 0,08	4,4 ± 0,07	4,0 ± 0,11*
Головокружение	5,5 ± 0,17*	5,3 ± 0,14	5,3 ± 0,12	5,0 ± 0,13*
Тревога	4,4 ± 0,14	4,3 ± 0,11	4,1 ± 0,10	3,8 ± 0,13
Снижение памяти	6,0 ± 0,18*	5,7 ± 0,14	5,5 ± 0,13	5,3 ± 0,14*
Эмоциональная лабильность	4,4 ± 0,11	4,1 ± 0,11	3,9 ± 0,11	3,6 ± 0,10

Примечание. Выявлены достоверные отличия по показателю головной боли, снижению памяти (между скринингом и 12-й неделей лечения при $p < 0,05$).

Таблица 3

Динамика уровня депрессии в процессе терапии Дивазой по шкале Гамильтона (в баллах)

Скрининг	4-я неделя	8-я неделя	12-я неделя
27, 8 ± 0,12*	—	26, 3 ± 0,23	24, 8 ± 0,24*

Примечание. Выявлены достоверные отличия по показателю депрессии (между скринингом и 12-й неделей лечения при $p < 0,05$).

астении (динамика снижения показателя с $12,1 \pm 0,37$ до $10,7 \pm 0,32$ балла ($p < 0,05$)) (табл. 1).

В ходе анализа результатов исследования эффективности и безопасности препарата Диваза у пациентов с хронической ишемией головного мозга с оценкой динамики основных клинических проявлений заболевания, нами были выявлены значимые отличия параметров на скрининге и 12-й неделе терапии по следующим шкалам: астения, головная боль, головокружение, снижение памяти ($p < 0,05$). Несмотря на то, что при оценке визуальной аналоговой шкалы по параметрам тревоги и эмоциональной лабильности нами не получены значимые отличия между крайними визитами, в то же время отмечена положительная тенденция к уменьшению данных проявлений (табл. 2).

В процессе терапии препаратом Диваза у пациентов, страдающих хронической ишемией головного мозга, отмечалось статистически значимое снижение показателей депрессии по шкале Гамильтона с $27,8 \pm 0,12$ до $24,8 \pm 0,24$ балла ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таким образом, в нашем исследовании, в ходе которого проводилась оценка эффективности и безопасности препарата Диваза, с включением 50 пациентов (30 женщин, 20 мужчин, средний возраст — $62,2 \pm 0,27$ года), страдающих хронической ишемией головного мозга 2-й стадии, подтвердилась клиническая эффективность указанного препарата. Особую актуальность препарат Диваза имеет в контексте достоверного уменьшения таких клинических проявлений, как астения, головная боль, головокружение и снижение памяти. Кроме этого препарат Диваза достоверно уменьшает уровень депрессии и способствует устранению физической астении.

Заключение

Решение актуальной проблемы качественной диагностики и адекватной терапии социально значимых неврологических заболеваний и синдромов, таких как инсульт, хроническая ишемия головного мозга, хроническая головная боль, боль в спине, инсомния и др., как у взрослых, так и у детей лежит в гармоничном сочетании современных знаний о патогенезе развития подобных состояний, сопоставлении их с результатами объективных методов диагностики с учетом личного опыта, а также данных об эффективности и безопасности новых, в т. ч. инновационных, препаратов [19–24]. ■

Литература

1. Рачин А. П., Выговская С. Н., Нувахова М. Б., Дорогинина А. Ю. Хроническая ишемия головного мозга — от правильной диагностики к адекватной терапии // Русский медицинский журнал. 2015. № 12. С. 694–698.
2. Rachini A., Pietrella D., Lupo P., Torosantucci A., Chiani P., Bromuro C., Proietti C., Bistoni F., Cassone A., Vecchiarelli A. An anti- β -glucan monoclonal antibody inhibits growth and capsule formation of cryptococcus neoformans in vitro and exerts therapeutic, anticryptococcal activity in vivo // Infection and Immunity. 2007. Т. 75. № 11. С. 5085.
3. Азимова Ю. Э., Ищенко К. А., Рачин А. П., Гусева М. Е. Депрессия и деменция: две стороны одной медали? // РМЖ. 2016. Т. 24. № 24. С. 1616–1619.
4. Азимова Ю. Э., Ищенко К. А., Рачин А. П. Диагностика и лечение неврологических осложнений алкоголизма: «новое вино в старых бокалах» // Поликлиника. 2016. № 1. Т. 1. С. 50–56.
5. Камчатнов П. Р., Воробьева О. В., Рачин А. П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014. № 4. С. 52–56.
6. Рачин А. П., Сергеев А. В. Персен: возможности применения при тревожных расстройствах и нарушениях сна // Фарматека. 2008. № 8. С. 29–32.

7. Рачин А. П. Терапия расстройств сна: классификационный и аналитический подходы // Справочник поликлинического врача. 2007. № 6. С. 64–68.
8. Рачин А. П., Юдельсон Я. Б., Сергеев А. В. Функциональные особенности мозга (по данным динамики потенциала Р300) в процессе хронизации ГБН // Патогенез. 2005. № 1. С. 48.
9. Воробьева О. В., Камчатнов П. Р., Рачин А. П. Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 31. С. 62–68.
10. Романова Г. А., Воронина Т. А., Сергеева С. А., Барсков И. В., Дугина Ю. Л., Эпштейн О. И. Исследование противоишемического, нейропротекторного действия пропротена // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2003. № 1 (27). С. 123–125.
11. Абдурашулова И. Н., Мухин В. Н., Клименко В. М., Жавберт Е. С. Сравнительное исследование эффективности тенотена, импазы и дивазы на модели бета-амилоидной амнезии у крыс / XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 2014.
12. Белоус А. С., Арустамова А. А., Корокин М. В., Гудырев О. С., Маяков А. И., Якушев В. И. Коррекция гипостроген-индуцированной эндотелиальной дисфункции препаратом импазы в комбинации с Эналаприлом // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина Фармация. № 10 (105). Вып. 14. 2011. С. 192–195.
13. Панкова Т. М., Старостина М. В., Штарк М. Б., Эпштейн О. И. Нейропротекторное действие сверхмалых доз антител к белку S100 в культуре нейробластомы при депривации кислорода и глюкозы // Бюл. экспер. биол. и мед. 2007. Т. 144, № 9. С. 260–263.
14. Жавберт Е. С., Гурьянова Н. Н., Суркова Е. И., Дугина Ю. Л., Качаева Е. В., Эпштейн О. И., Мышкин В. А., Гурто Р. В. Исследование влияния дивазы на процессы перекисного окисления липидов / XXI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 2014. С. 242.
15. Хейфец И. А., Воронина Т. А., Молодавкин Г. М., Дугина Ю. Л. Экспериментальное изучение анксиолитического антидепрессивного действия препарата Диваза / VIII Международный междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Украина. 2012. С. 421.
16. Яковлева Н. Н., Воронина Т. А., Сулов Н. И., Эртузун И. А., Молодавкин Г. М., Посева В. И., Андреева В. В., Дугина Ю. Л., Путиловский М. А., Эпштейн О. И. Анксиолитическое и антидепрессивное действие препаратов «Диваза» и «Бризантин» // Бюл. экспер. биол. и мед. 2015. Т. 159, № 6. С. 727–730.
17. Воронина Т. А., Хейфец И. А., Дугина Ю. Л., Сергеева Ю. Л., Эпштейн О. И. Изучение эффективности препарата сверхмалых доз антител к S-100 в условиях экспериментальной модели геморрагического инсульта // Бюл. экспер. биол. и мед. 2009. Т. 148. С. 170–173.
18. Горпинченко И. И., Мирошников Я. О. Сравнительная характеристика биохимической и клинической эффективности препарата импазы в терапии эректильной дисфункции // Здоровье мужчины. 2003. Т. 2. С. 39–41.
19. Юдельсон Я. Б., Нечаев В. И. Морфо-функциональные аспекты вертеброневрологии // Неврологический журнал. 2000. Т. 5. № 6. С. 33.
20. Рачин А. П., Якунин К. А., Демешко А. В. Миофасциальный болевой синдром. Москва, 2009. Сер. Актуальные вопросы медицины.
21. Рачин А. П., Юдельсон Я. Б. Хроническая ежедневная головная боль у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 1. С. 83–85.
22. Рачин А. П., Юдельсон Я. Б. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза // Фарматека. 2007. № 19. С. 81.
23. Юдельсон Я. Б., Рачин А. П. Особенности головной боли напряжения у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 5. С. 51.
24. Рачин А. П. Закономерности формирования хронической головной боли (клинико-психофизиологические и социальные факторы), оптимизация терапии, прогноз и профилактика. Дис. ... д.м.н. М., 2007.



XXV Российский национальный конгресс 9–12 апреля 2018 года «Человек и лекарство»



**РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ:**
www.chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

**СИМПОЗИУМЫ
КОНФЕРЕНЦИИ
СЕМИНАРЫ
ДИСКУССИИ
СТУДЕНЧЕСКАЯ
ОЛИМПИАДА**



**МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ**
Краснопресненская
набережная, д. 12



**II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ**

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы
info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в Съезде молодых терапевтов
smt@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в Выставке
stend@chelovekilekarstvo.ru
Информационное партнерство
press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва,
ул. Нижегородская, 32,
стр. 4, оф. 202
Тел./факс: +7 (499) 584 4516

**ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ**



- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 01 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru



Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Москва	Акушеры-гинекологи	14.05–08.06	1 мес
Ревматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии ИПО, Москва	Ревматологи	11.05–07.06	1 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра терапии ИПО, Москва	Терапевты	10.05–21.06	1,5 мес
Эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии лечебного факультета, Москва	Эндокринологи	16.04–30.05	1,5 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета, Москва	Аллергологи-иммунологи	24.04–23.05	1 мес
Косметология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета, Москва	Косметологи	29.03–25.04	1 мес
Офтальмология	МГМСУ, кафедра глазных болезней ФДПО, Москва	Офтальмологи	02.04–28.04	1 мес
Актуальные вопросы нефрологии и диализа	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Нефрологи	02.04–28.04	0,5 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва	Акушеры-гинекологи	26.03–08.05	1,5 мес
Амбулаторно-поликлиническая помощь инфекционным больным	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты, терапевты, врачи других специальностей	09.03–05.04	2 мес
Клиническая электрокардиография и другие неинвазивные методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (с освоением методов суточного мониторирования ЭКГ и АД)	РМАНПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи, терапевты, врачи функциональной диагностики ЛПМО	14.03–10.04	1 мес
Аллергология и иммунология	РМАНПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	02.04–28.04	1,5 мес
Неврология	РМАНПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	15.03–11.04	1 мес
Нефрология	РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	09.04–08.05	1 мес

Не забудьте выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

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

PDF-версия

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



Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 9715004017

(получатель платежа)

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

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 04

(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 04

(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.



Реклама



Тафен® НАЗАЛЬ

Будесонид

**Контроль симптомов
аллергического
и вазомоторного ринита¹⁻³
по доступной цене⁵**

**Значительно улучшает
носовое дыхание¹⁻³**

**Разрешен к применению у женщин
в период лактации^{2,4}**

**200 доз на 50 дней лечения
по доступной цене^{2,5}**



ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Тафен® назаль. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: будесонид. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П №014740/01. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: спрей назальный дозированный. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: профилактика и лечение сезонных и круглогодичных аллергических ринитов; профилактика и лечение вазомоторных ринитов; носовые полипы. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к будесониду или вспомогательным веществам препарата; активная форма туберкулеза легких; детский возраст до 6 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: взрослые и дети старше 6 лет: первоначально 2 дозы по 50 мкг будесонида в каждый носовой ход 2 раза в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 1 дозу в каждый носовой ход 2 раза в сутки или 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки, утром. Поддерживающая доза должна быть самой низкой эффективной дозой, снимающей симптомы ринита. Максимальная разовая доза 200 мкг (по 100 мкг в каждый носовой ход), максимальная суточная доза 400 мкг в течение не более 3 месяцев. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: со стороны дыхательной системы: раздражение слизистой оболочки полости носа, кровянистые выделения из носа, носовое кровотечение, чихание после первого применения препарата, диспноэ, охриплость голоса, свистящее дыхание, боль в полости носа. В начале терапии в течение короткого периода времени могут наблюдаться следующие явления: ринорея и образование корок на слизистой оболочке носа. Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость слизистой оболочки рта. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: применение препарата Тафен® назаль при беременности допускается только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Препарат способен проникать в грудное молоко, однако при применении терапевтических доз будесонида влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не ожидается, будесонид может применяться в период грудного вскармливания. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: следует избегать одновременного применения будесонида с кетоназолом и интраназальным, одновременное применение будесонида с циклоспорином и троландромицином может привести к значительному увеличению концентрации будесонида в плазме крови; одновременное применение с фенотропином, фенитоином, рифампицином может снизить эффективность Тафен® назаль; метандиенон, эстрогены и гормональные контрацептивы усиливают действие будесонида, однако при применении низкодозированных комбинированных пероральных контрацептивов такого эффекта не наблюдалось. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: грибковые и вирусные инфекции дыхательных путей, скрытая форма туберкулеза, легких, недавние хирургические вмешательства в полость носа, недавняя травма носа, нейротропные вирусные инфекции, цирроз печени, глаукома, гипотиреоз. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: рекомендуется избегать попадания препарата Тафен® назаль в глаза. При длительном назначении высоких доз будесонида нельзя исключить риск проявления системного действия препарата. При длительной терапии препаратом Тафен® назаль необходимо проводить оценку состояния слизистой оболочки носа каждые 6 месяцев.

1. Л. А. Бабакина и др. Сравнительная эффективность будесонида и кромогликата натрия при среднетяжелом персистирующем аллергическом рините у детей // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2006, №2.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Тафен® назаль.
3. James H. Day et al Onset of action of intranasal budesonide (Rhinocort Aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model // Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 105, Issue 3, March 2000, Pages 489-494.
4. Falt A., Bengtsson T., Kennedy B-M. et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers // J. Allergy Clin. Immunol. — 2007. — V. 120 (4). — R 798-802.
5. Согласно данным базы ООО «Ай Эс Хэлс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ» средняя розничная цена на национальном уровне по розничному каналу в сентябре 2017 года для препарата Тафен® назаль спрей 50 мкг 200 доз 10 мл ЗАО «Сандоз» составляет 368,47 руб.
Реклама. Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
Перед применением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.
RU1802769562