

# БАКТЕРИ ФАГИ

АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ,  
ИМЕЮЩИХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИЕМУ АНТИБИОТИКОВ

-  Антибиотикорезистентность
-  Аллергия
-  Беременность
-  Новорожденные

**ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**



- Гнойно-воспалительные заболевания
- Бактериальные заболевания ЛОР-органов
- Урогенитальные инфекции
- Бактериальные инфекции глаз
- Энтеральные инфекции
- Генерализованные септические заболевания
- Гнойные хирургические инфекции

**МИКРО****ГЕН**

ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России

127473, г. Москва, 2-й Волконский переулок, д.10. Тел.: 8 495 790 77 73. | [www.microgen.ru](http://www.microgen.ru) | [www.bacteriophage.ru](http://www.bacteriophage.ru)

Рег. удостоверение № ЛС-001361, Р N002560/01, ЛС-001297, Р N001977/01, ЛС-001998, ЛС-002206, Р N001973/01, ЛС-000700, ЛС-000624, ЛС-001049, ЛС-002031, Р N001974/01, ЛС-002033, ЛС-001999, Р N001975/01, Р N001976/01. Лицензия № 12226 ЛС-П от 19.02.2013.

Реклама

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2015 | № 11

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



В  
П  
О  
Л  
И  
К  
Л  
И  
Н  
И  
К  
Е

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №11 (2015) • В ПОЛИКЛИНИКЕ



# ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2016 год

## «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» —

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей.  
 Периодичность выхода — 18 номеров в год.  
 Стоимость годовой подписки на 2016 год — 6 534 руб.  
 Стоимость подписки на I полугодие 2016 года — 3 630 руб.

Вы можете оформить подписку на журнал в любом почтовом отделении России по каталогам:

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать» индексы 48562, 70223  
 «Пресса России» индекс 27871  
 «Каталог российской прессы Почта России» индекс 35610

### ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

**Ремедиум Северо-Запад**  
 тел. в г. Санкт-Петербурге:  
 (812) 971-72-13,  
**РМВС-Поволжье**  
 тел. в г. Н. Новгороде:  
 (8312) 30-22-63

у наших партнеров — альтернативных подписных агентств:

**ООО «Информнаука»**,  
 тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,  
 www.informnauka.com  
**ООО «Деловые издания»**,  
 тел. (495) 685-59-78  
**ООО «Деловая пресса»**, г. Киров,  
 тел. (8332) 37-72-03  
**ЗАО «МК-Периодика»**,  
 тел. (495) 672-70-89  
**ООО «Урал-пресс»**,  
 (филиалы в 52 регионах России),  
 тел. (495) 789-86-36,  
 www.ural-press.ru  
**ЗАО «Руспресса»**,  
 тел. (495) 729-47-00  
 тел. (495) 651-82-19  
**ЗАО «Прессинформ»**,  
 тел. (812) 786-58-29

По всем интересующим вопросам обращайтесь в отдел подписки

- по телефону (495) 780-34-25;
- по факсу: (495) 780-34-26;
- по email: [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

### Льготная подписка со скидкой

через Интернет: [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro),  
 на выставках и семинарах  
 e-mail: [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

СЧЕТ № МС/900-16				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2016 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			Без налога (НДС)	—
			Сумма к оплате	6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
Руководитель предприятия		<i>Т.В. Косарева</i> (Косарева Т.В.)		



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 000 «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

Архив журнала доступен на сайте [www.med-sovet.pro](http://www.med-sovet.pro)



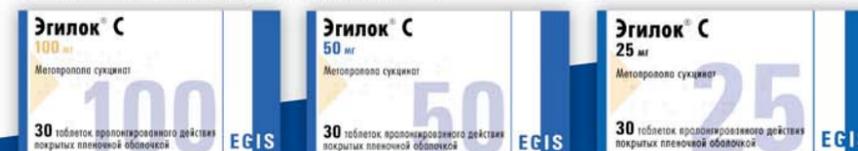
метопролола сукцинат



- Для плановой терапии больных с ИБС и АГ<sup>1</sup>
- Включен в современные рекомендации по лечению ХСН<sup>2</sup>

**Краткая инструкция по медицинскому препарату Эгиллок® С**  
**Регистрационное удостоверение** ЛП-001351. **Торговое название препарата:** Эгиллок® С. **Международное непатентованное название:** метопролол. **Лекарственная форма:** Таблетки, 25, 50 и 100 мг по 30 в упаковке.  
**Фармакотерапевтическая группа:** Бета-адреноблокатор селективный. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; стенокардия; стабильная ХСН с наличием клинических проявлений (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) и нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению ХСН); снижение смертности и частоты повторного инфаркта миокарда; нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах; функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией; профилактика приступов мигрени. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Эгиллок® С предназначен для ежедневного приема один раз в сутки, рекомендуется принимать препарат утром. АГ: 50-100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки. Стенокардия: 100-200 мг один раз в сутки. Стабильная ХСН, II ФК. Рекомендуемая начальная доза препарата первые 2 нед — 25 мг один раз в сутки. После 2 нед. терапии доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки и далее удваиваться каждые 2 нед. Стабильная ХСН, III-IV ФК. Рекомендуемая начальная доза первые 2 нед — 12,5 мг (1/2 табл. по 25 мг) один раз в сутки. Через 1-2 нед. доза может быть увеличена до 25 мг один раз в сутки. Затем, через 2 нед. доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки. Пациенты, которые хорошо переносят препарат, можно увеличивать дозу каждые 2 нед. до достижения максимальной дозы 200 мг препарата Эгиллок® С один раз в сутки. Нарушения ритма сердца: 100-200 мг один раз в сутки. Поддерживающее лечение после инфаркта миокарда. Целевая доза — 100-200 мг/сут; в один (или два) приема. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией: 100 мг один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в сутки. Профилактика приступов мигрени: 100-200 мг один раз в сутки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к метопрололу, другим компонентам препарата или другим бета-адреноблокаторам; АВ блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, пациенты, получающие длительную или курсовую терапию инотропными средствами и ЛС, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин), синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения с угрозой развития гангрены, артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.), феохромоцитомы без одновременного приема альфа-адреноблокаторов; подозрение на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 уд./мин, интервал PQ более 0,24 с, САД менее 100 мм рт. ст.; одновременное применение ингибиторов МАО (за исключением МАО-В ингибиторов); внутривенное введение БКК типа верапамил; возраст до 18 лет (р/ф-эффективность и безопасность не установлены). **Особые указания:** Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, не следует вводить в/в БКК типа верапамил. Пациентам с обструктивной болезнью легких не рекомендуется назначать бета-адреноблокаторы. В случае плохой переносимости других гипотензивных средств или их неэффективности можно назначать метопролол, поскольку он является селективным препаратом. Необходимо назначать минимально эффективную дозу, при необходимости возможно назначение бета2-адреномиметика. В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает Эгиллок® С. **Взаимодействие:** Следует избегать совместного применения препарата Эгиллок® С со следующими ЛС: производные барбитуровой кислоты. Пропафенон. Вералпамил. Комбинация препарата Эгиллок® С со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы: Амлодипин, НПВС, Дифенгидрамин, Эпинефрин, Денипропроноланин, Хинидин, Клофидин, Рифампицин. **Побочные действия:** Препарат хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми. Со стороны ЦСС: брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей, сердцебиение; периферические отеки, боли в области сердца, временное усиление симптомов сердечной недостаточности, АВ блокада I степени; кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда; другие нарушения сердечной проводимости, аритмии; очень редко — гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения. Со стороны ЦНС: очень часто — повышенная утомляемость; часто — головокружение, головная боль; нечасто — парестезии, судороги, депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко — повышенная нервная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; очень редко — амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации. Со стороны ЖКТ: часто — тошнота, боли в области живота, диарея, запор; нечасто — рвота; редко — сухость слизистой оболочки полости рта. Со стороны печени: редко — нарушения функции печени; очень редко — гепатит. Со стороны кожных покровов: нечасто — сыпь (в виде крапивницы), повышенное потоотделение; редко — выпадение волос; очень редко — фотосенсибилизация, обострение течения псориаза. Со стороны органов дыхания: часто — одышка при физическом усилии; нечасто — бронхоспазм; редко — ринит. Со стороны органов чувств: редко — нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко — звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений. Со стороны скелетно-мышечной системы: очень редко — артралгия. Со стороны обмена веществ: нечасто — увеличение массы тела. Со стороны крови: очень редко — тромбоцитопения. **Передозировка:** Симптомы: при передозировке метопролола наиболее серьезными являются симптомы со стороны ЦСС, со стороны ЦНС и подавление легочной функции; брадикардия, АВ блокада III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабая периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок; угнетение функции легких, апноэ, а также повышенная утомляемость, нарушение сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезии, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен эзофагеальный спазм, гипотония (особенно у детей) или гипертония, гиперкальциемия; нарушение функции почек; транзиторный мистический синдром; сопутствующий прием алкоголя, гипотензивных средств, виагры или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Лечение: назначенные активированного угля, в случае необходимости — промывание желудка. Симптоматическое лечение. Код АТХ: С07АВ02. Срок годности: 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Краткая инструкция по медицинскому применению препарат Эгиллок С  
 2. ISSN 1728-4651. Журнал Сердечная Недостаточность. Том 11, № 1 (57), 2010 г.



РН: ЛП-001351  
 ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия). Представительство в России. 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
 Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: [moscow@egis.ru](mailto:moscow@egis.ru), [www.egis.ru](http://www.egis.ru)



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

# Преимущества комбинированной симптоматической терапии при гриппе и ОРВИ

Симптомы острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая грипп, очень разнообразны. В зависимости от заболевания в той или иной последовательности могут возникать:

- Головные боли, боли в мышцах, в горле
- Лихорадка
- Ринит
- Сухой кашель
- Влажный кашель
- Повышение проницаемости и ломкости сосудов

Комплексная терапия ОРВИ

Несколько препаратов разных групп в зависимости от симптомов

- Снижение качества жизни: необходимость помнить о графике и дозах приема нескольких различных препаратов
- Снижение мобильности: необходимость носить с собой несколько лекарственных средств
- Значительные финансовые затраты
- Как следствие, снижение приверженности пациента к терапии
- Риск перепутать дозировки, принять препарат дважды или не принять совсем
- Возможность несочетания тех или иных препаратов между собой, возникновения нежелательных побочных эффектов
- Как следствие снижение безопасности и эффективности лечения.

В ряде случаев (включая грипп) возможно использование этиотропной и патогенетической терапии, однако основное лечение ОРВИ – симптоматическое:

- Анальгетики-антипиретики
- Антигистамины
- Деконгестанты
- Противокашлевые препараты
- Отхаркивающие средства, муколитики
- Ангиопротекторы

Один комбинированный препарат для терапии наиболее часто встречающихся симптомов ОРВИ

- Один препарат – одна дозировка, простой график приема
- Фиксированная комбинация веществ в одном лекарственном средстве предохраняет от побочных эффектов нежелательного взаимодействия нескольких препаратов. Как следствие, повышение безопасности и эффективности лечения
- Повышение приверженности к терапии
- Снижение вероятности не принять препарат или принять дважды
- Финансовая выгода

**Инфлюнет®** – комбинированный препарат для симптоматической терапии гриппа и ОРВИ. Влияет на наиболее частые проявления гриппа и ОРВИ.

- **Парацетамол** снижает температуру и устраняет болевой синдром
- **Аскорбиновая кислота** помогает регулировать углеводный обмен, наладить окислительно-восстановительные процессы, усилить детоксикационную функцию печени, активировать иммунные реакции, отрегулировать свертываемость крови
- **Янтарная кислота** стимулирует физиологические и биохимические восстановительные процессы, оказывает иммуномодулирующее, антиоксидантное и гепатопротекторное действия, усиливает положительное влияние ЛС и снижает токсические проявления
- **Рутозид** устраняет воспаление и отечность, способствует укреплению сосудистой стенки, а также снижает проницаемость капилляров
- **Фенилэфрин** устраняет отек и гиперемия слизистой оболочки носа, помогает освободить дыхательные пути, нормализует давление в среднем ухе, а также в околоносовых пазухах.

Препарат содержит терапевтические дозы активных веществ, достаточные для эффективного и безопасного лечения гриппа и ОРВИ.

**Инфлюнет®** выпускается в виде саше с порошком для создания горячего напитка и в виде капсул, удобен при применении, не требует специальных условий хранения, легко носить с собой.



РЕМЕДИУМ © ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2015

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ!



# ИНФЛЮНЕТ® – СОДЕРЖИТ ПЯТЫЙ ЭЛЕМЕНТ!



КОМБИНИРОВАННЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ

## ОТ ПРОСТУДЫ И ГРИППА

С ANТИОКСИДАНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

СОДЕРЖИТ «ПЯТЫЙ ЭЛЕМЕНТ» — ЯНТАРНУЮ КИСЛОТУ, УСИЛИВАЮЩУЮ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОСТАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРЕПАРАТА!



**ПАРАЦЕТАМОЛ** оказывает жаропонижающее действие

**ФЕНИЛЭФРИН** снижает заложенность носа

**АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА** повышает защитные силы организма

**РУТОЗИД** уменьшает проницаемость капилляров, снимает воспаление и укрепляет сосуды

**ЯНТАРНАЯ КИСЛОТА** усиливает положительное действие всех компонентов и снижает риск побочных эффектов!

# ИНФЛЮНЕТ®



АТХ-группа:  
R05X



## Формы выпуска

- Капсулы № 20
- Порошок № 10 для приготовления раствора для приема внутрь (клюквенный, лаймовый, лесные ягоды)



## Описание препарата

Комбинированный препарат, содержащий парацетамол, аскорбиновую и янтарную кислоты, рутозид, фенилэфрин. Обладает жаропонижающим, обезболивающим, ангиопротекторным, антиконгестивным (противоотечным) действием. Используется для симптоматического лечения простудных заболеваний и гриппа, сопровождающихся повышением температуры тела, головной болью, ознобом, заложенностью носа, болью в горле и носовых пазухах.



## Способы применения

Препарат принимают внутрь после еды. Капсулы запивают большим количеством воды, принимая по 2 капсулы через 4–6 часов, но не более 4 раз в сутки в течение 3 дней. Максимальная суточная доза – 8 капсул. Порошок (1 пакетик) растворяют в 1 стакане кипяченой горячей воды и выпивают в горячем виде. Принимать по одному пакету через 4–6 часов, но не более 4 раз в сутки в течение 3 дней. Максимальная суточная доза – 4 пакетика. Если в течение 3 дней после начала приема препарата не наступит улучшения самочувствия, следует прекратить его прием и обратиться к врачу.

На правах рекламы

Реклама. Регистрационные удостоверения № ЛСР-003416/10 и № ЛСР-003417/10.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ!

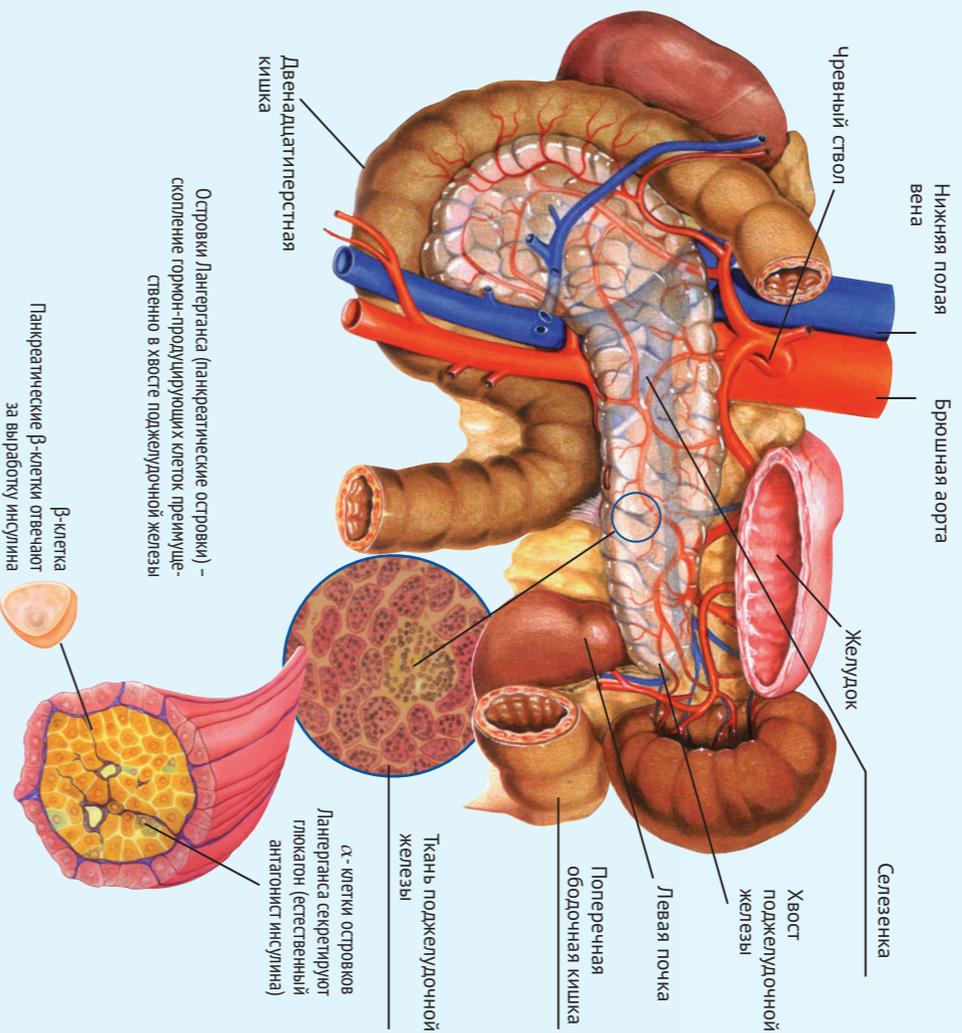
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ!

# САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

**Сахарный диабет (СД)** представляет собой этиологически и клинически неоднородную группу метаболических нарушений, общим признаком которой является гипергликемия. Выделяют СД 1-го типа, или инсулинозависимый, и 2-го типа – инсулинонезависимый СД.

## Метаболизм глюкозы

Ткани поглощают глюкозу для получения энергии. Глюкоза поступает в клетки с помощью специальных носителей (GLUT) при участии инсулина или без него. Инсулинозависимые ткани – это те, которым для поглощения глюкозы необходим инсулин (скелетные мышцы, жировая ткань). Инсулинонезависимые – те, которым он не требуется (например, мозг).



## Поджелудочная железа

Орган, расположенный в брюшной полости, считается железой внутренней секреции, хотя имеет и экзокринную, и эндокринную функции. Эндокринная секреция обеспечивает поступление в кровотоке различных гормонов (например, инсулина и глюкагона), которые напрямую связаны с уровнем глюкозы в крови. У зрелого взрослого поджелудочная железа производит от 40 до 50 единиц инсулина в сутки. Это единственный гормон в теле человека, снижающий количество глюкозы в крови, в то время как глюкагон и прочие увеличивают ее уровень.

## СД 1-го типа – аутоиммунное заболевание, связанное с нарушением в локусе 6 хромосомы. Начало - до 40 лет, пациенты не страдают ожирением. Характеризуется полным отсутствием или выраженным снижением продукции инсулина, высоким уровнем глюкозы в плазме крови. Кетоацидоз – острое осложнение, развивается как реакция в ответ на выраженный дефицит инсулина и купируется инсулинотерапией.

## СД 2-го типа обнаруживается, как правило, при обычных лабораторных исследованиях. Его основные черты: начало после 40 лет, положительный семейный анамнез, ожирение, нормальный или высокий уровень инсулина в крови. Одним из острых осложнений является гиперосмолярная кома. Терапия: пероральные сахароснижающие препараты и диета.

Самостоятельное измерение уровня глюкозы крови является неотъемлемым компонентом лечения сахарного диабета любого типа. Все современные алгоритмы и рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом как 1-го, так и 2-го типа предполагают самоконтроль гликемии с заполнением дневника. Поэтому пациенту с диабетом необходим свой прибор для измерения уровня глюкозы крови<sup>1</sup>.

Одно из главных требований к системам мониторинга уровня глюкозы в крови – точность. Новый глюкометр Контур Плюс от компании Байер полностью соответствует требованиям точности как действующего стандарта ISO 15197:2003, так и нового ISO 15197:2013, который находится в стадии гармонизации\*. Инновационные технологии и характеристики системы мониторинга уровня глюкозы крови Контур Плюс обеспечивают пациентам с сахарным диабетом и врачам более высокий уровень точности измерений<sup>2</sup>.



РЕМЕДИУМ © ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2015 г.

<sup>1</sup>Борцов И.А. Определение гликемии с помощью глюкометра: самоконтроль и не только. Медицинский совет. 2013. № 3. С. 111–116. <sup>2</sup>Caswell M et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetic Technol Ther. 2015; 3:1-7.



РН № РЭН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № РЭН 2015/2584 от 28.04.2015

## Сахарный диабет

При СД происходит постепенное повышение уровня глюкозы в крови из-за нарушения обмена веществ, в первую очередь углеводов. Это изменение может быть вызвано различными факторами. Наиболее распространенными являются острая нехватка инсулина, связанная аутоиммунной атакой на поджелудочную железу (1-й тип), и снижение периферического использования глюкозы из-за резистентности к инсулину (ожирение при сахарном диабете 2-го типа).

## ВЛИЯНИЕ ДИАБЕТА НА ОРГАНИЗМ

Диабетическая стопа – комплекс поражений, вызванных сосудистой недостаточностью и диабетической невропатией. Сосудистая недостаточность приводит к поражению артерий, артериол и капилляров. Невропатия носит сенсорный характер и характеризуется снижением болевых ощущений, вибрационного восприятия и проприоцептивной чувствительности. Появление язв и инфекционных осложнений может привести к гангрене.



Диабетическая язва стопы



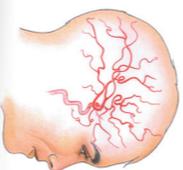
Диабетическая невропатия



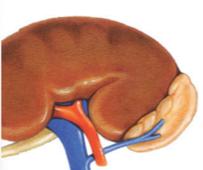
Диабетическая ретинопатия может быть простой (непролиферативной) и пролиферативной. При СД 2-го типа чаще встречается простой вариант, в то время как пролиферативная ретинопатия более характерна для диабета 1-го типа.



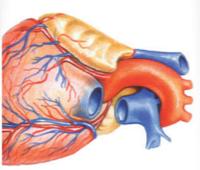
Избыток липидов в крови является главным фактором атеросклероза. Гипертриглицеридемия (повышение уровня триглицеридов в крови) является наиболее распространенной формой гиперлипидемии у больных СД, что увеличивает риск развития сосудистых заболеваний.



СД является также фактором риска для поражения сосудов головного мозга.



Нефропатия при СД характеризуется утолщением базальной мембраны капилляров клубочков, вызывая различные степени гломерулосклероза и почечной недостаточности. Клинические изменения начинаются с возникновения микропротеинурии (микроальбуминурия), которая затем переходит в макропротеинурию по мере прогрессирования ухудшения функции почек.



Инфаркт миокарда встречается от 3 до 5 раз чаще у больных СД, чем среди населения в целом и является одним из основных причин смерти у пациентов с СД 2-го типа.



ИНВЕСТИЦИЯ ПРОТИВ ОЖИРЕНИЯ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СИГНАЛЫБЕЙ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ





# Контур Плюс

Система для измерения уровня глюкозы в крови

НОВИНКА

## Превосходя стандарты\*



Без кодирования

multi-pulse

- **Мультиимпульсная технология** повышает точность измерения за счет многократной оценки одного образца крови\*\*
- **Технология «Без кодирования»** предотвращает ошибки, связанные с введением неправильного кода
- **Передовая технология «Второй Шанс»** позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения

\*Система Контур Плюс превосходит требования действующего стандарта ISO15197:2003, предъявляемые к точности.  
 \*\* Мультиимпульсная технология, разработанная компанией «БАЙЕР» – технология измерения уровня глюкозы в крови, основанная на многократном анализе образца крови для повышения точности результатов.

На правах рекламы

# Контур Плюс: новые возможности

В скором времени ожидается ужесточение требований, предъявляемых к точности глюкометров. Компания «Байер» готова к этим переменам: система мониторинга глюкозы в крови Контур Плюс (Contour plus) соответствует более строгим стандартам<sup>1,2</sup>.

В настоящее время в стадии гармонизации находится новый международный стандарт ISO 15197:2013 «Системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета». Его главные отличия от предыдущей версии 2003 года\*:

- ✓ Ужесточение требований к точности систем мониторинга глюкозы, в частности для значений глюкозы выше 100 мг/дл (5,6 ммоль/л).
- ✓ Сужение допустимого диапазона отклонений от результатов референтного (лабораторного) метода, в котором должны находиться 95% всех показаний с  $\pm 20$  до  $\pm 15\%$ .
- ✓ Впервые стандарт обеспечивает формальные критерии контроля точности при использовании глюкометра самим пациентом и оценки влияния фоновых веществ (включая гематокрит) на результаты измерений уровня глюкозы в крови.

\* По данным Международной организации по стандартизации. <http://www.iso.org>.

Инновационные технологии и характеристики системы мониторинга уровня глюкозы крови Контур Плюс обеспечивают пациентам с сахарным диабетом и врачам высокий уровень точности измерений<sup>1,2</sup>

- ✓ Мультиимпульсная технология и патентованный алгоритм позволяют глюкометру многократно анализировать образец крови для повышения точности результатов.
- ✓ Новый патентованный медиатор в тест-полосках Контур Плюс обеспечивает высокую избирательность и нивелирует погрешности, связанные с условиями хранения и interfering субстанциями.
- ✓ Технология «Без кодирования» сводит к минимуму ошибки измерения, связанные с неверными действиями пользователя.
- ✓ В тест-полосках Контур Плюс используется фермент ФАД-ГДГ, который практически не взаимодействует с парацетамолом, аскорбиновой и ацетилсалициловой кислотами, минимизируя влияние приема данных веществ на результат измерения.

Контур Плюс имеет ряд удобных для пользователя функций, облегчающих самостоятельное измерение уровня глюкозы крови

- ✓ **Передовая технология «Второй Шанс»** позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в случае ее недозаполнения. Еще один прокол при этом не требуется и точность измерения не снижается.
- ✓ **Возможность выбора режима работы (основного или расширенного)** удовлетворяет индивидуальные потребности каждого пациента.
- ✓ **Расширенная память Контур Плюс** сохраняет 480 результатов измерений.

Кроме того, пациент может вести дневник самоконтроля на современном уровне в соответствии с рекомендациями врача (при установке программного обеспечения ГлюкоКонтро<sup>3</sup>).



1. Система Контур Плюс превосходит требования действующего стандарта ISO15197:2003, предъявляемые к точности.  
 2. Caswell M. et al: Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther 2015; 31-7.  
 3. Программное обеспечение ГлюкоКонтро не входит в комплект.



Горячая линия: 8 (800) 200-44-43  
[www.diabetes.bayer.ru](http://www.diabetes.bayer.ru)

РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № РЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.



Contour plus  
КОНТУР ПЛЮС

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43  
[www.diabetes.bayer.ru](http://www.diabetes.bayer.ru)

РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № РЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.



Contour plus  
КОНТУР ПЛЮС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РУКОВОДСТВОМ ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ

**Дисбактериоз (дисбиоз) кишечника** – это клиничко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций и характеризующийся изменением качественного и (или) количественного состава нормальных микроорганизмов, их избыточным или недостаточным ростом, переходом различных видов в несвойственное им состояние, вызывающие метаболические, иммунологические нарушения и различные клинические проявления в организме.

## ПРИЧИНЫ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА<sup>1</sup>

### Экзогенные факторы

- дефицит питательных веществ и микронутриентов вследствие их недостаточного поступления
- стрессы
- лекарственные воздействия
- радиация

### Эндогенные факторы

- функциональные или органические заболевания ЖКТ
- инфекционно-аллергические и другие заболевания

## ПРИЗНАКИ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА

- Дискомфорт в области живота (вздутие, урчание, отхождение газов)
- Синдром желудочно-кишечной диспепсии (тошнота, отрыжка, изжога, абдоминальные боли разной локализации, диарея, запоры с изменением консистенции и формы стула)
- Симптомы гиповитаминоза
- Хроническая крапивница, акне
- Синдром мальабсорбции

1. Барышникова Н.В., Скворцов В.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения дисбиоза кишечника // Медицинский совет. – 2015. – № 11.  
2. Пробиотики и пребиотики / Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO). Практические рекомендации. 2008.  
3. Terri D'Arrigo, Richard Fedorak, John I. Allen, Linda A. Lee. Probiotics. What they are and can do for you. The American Gastroenterological Association.  
4. Грачева Н.М., Партин О.С., Аваков А.А., Гаврилов А.Ф., Соловьева А.И. Пробиотики в комплексном лечении больных с заболеваниями ЖКТ с сопутствующим дисбактериозом кишечника // Лечащий врач. – 2008. – № 9.

**Пробиотики** – это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных типов пищевых продуктов, а также лекарственные препараты и биологически активные добавки. Наиболее часто используются в качестве пробиотиков штаммы лактобактерий и бифидобактерий. Также для этой роли могут подходить дрожжевые грибки рода сахаромицетов – сахаромицеты Буларди и некоторые штаммы кишечной палочки<sup>2</sup>.

## ПРОБИОТИКИ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА<sup>3</sup>

- стимулируют укрепление слизистого слоя в кишечнике, создавая, таким образом, барьер против инфекций
- предупреждают прикрепление к стенке кишечника вредных для человека бактерий и тормозят их рост
- тормозят секрецию или разрушают токсины, выделяемые патогенными для человеческого организма бактериями
- продуцируют витамины В, необходимые для пищеварения, предотвращения анемии, возникающей при недостатке витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, а также поддержания здоровья кожи и нервной системы
- повышают эффективность иммунной системы, секретируя антитела к определенным вирусам
- продуцируют предотвращающие различные инфекции вещества

**БАД Бифистим®** содержит комплекс бифидо- и лактобактерий в высокой концентрации (5×10<sup>9</sup> КОЕ в 1 дозе), усиленный пребиотический комплекс (инулин, олигофруктоза, яблочный пектин), а также витаминный премикс (витамины А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, D<sub>3</sub>, С, Е, биотин, ниацин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота).

**БАД Бифистим® Форте** состоит из пробиотических лиофилизированных культур бифидо- и лактобактерий в высокой концентрации (5×10<sup>9</sup> КОЕ в 1 дозе) в сочетании с пребиотическим комплексом из олигофруктозы и инулина. Не содержит витаминов.

Благодаря двойному защитному покрытию запатентованной технологии LAB2PRO™ (Европейский патент № 1514553) продукты **Бифистим®** и **Бифистим® Форте** не нужно хранить в холодильнике, а входящие в его состав микроорганизмы устойчивы к воздействию плюсовых температур и действию кислой среды желудка и желчных кислот, бактерии достигают кишечника живыми и способны сразу начать активно размножаться.

**БАД Бифистим®** и **БАД Бифистим® Форте** выпускаются в различных формах – таблетки, капсулы и порошок. Это делает их прием максимально удобным и комфортным: жевательная таблетка приятна на вкус, капсула подходит для быстрого проглатывания, а порошок можно растворить в йогурте или кефире, что только улучшит вкус продукта. Взрослым достаточно принимать по одной порции в день во время еды. Рекомендуемый курс приема 20–30 дней.



# БИФИСТИМ® – линия комбинированных синбиотиков для всей семьи!

🐼 Высокое содержание пробиотиков в одной дозе ( $5 \times 10^9$  КОЕ).

🐼 Бактерии защищены с помощью уникальной технологии LAB2PRO™.

🐼 Комплекс пробиотиков усилен пребиотиками, что создает оптимальные условия для роста и размножения полезных бактерий.

🐼 Многообразие форм выпуска делает прием удобным: БАД Бифистим® доступен в виде жевательных таблеток с приятным вкусом и порошков в пакетиках-саше, а БАД Бифистим® Форте выпускается в форме капсул.

🐼 Простая и понятная схема приема: взрослым 1 порция (капсула, порошок, жевательная таблетка) 1 раз в день во время еды, курс приема 20–30 дней.

🐼 Не требуется хранение в холодильнике.



Синбиотики серии БИФИСТИМ® могут использоваться в диетических программах как дополнительный источник пробиотиков, пищевых волокон и витаминов, а также для:

- восстановления микрофлоры кишечника
- снижения риска возникновения «диареи путешественников» и расстройств работы кишечника в условиях дезадаптации (в том числе при выраженных физических и эмоциональных нагрузках)
- стабилизации микрофлоры кишечника при недостаточности питания
- нормализации работы кишечника в период беременности
- улучшения пищеварения у пожилых людей в связи с возрастными изменениями ферментных систем.

\*Европейский патент № EP 1514553

Реклама. БАД. СоГР № RU.77.99.32.003.E.006403.05.15 от 15.05.2015, RU.77.99.11.003.E.006539.05.15 от 21.05.2015  
Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

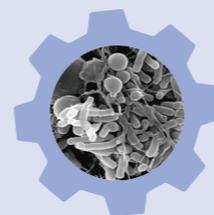
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

## Роль бифидо- и лактобактерий в организме человека

**Бифидобактерии (лат. Bifidobacterium)** – род грамположительных анаэробных бактерий. Они играют ведущую роль в нормализации микробиоценоза кишечника, поддержании неспецифической резистентности организма, улучшении процессов всасывания и гидролиза жиров, белкового и минерального обмена, синтезе биологически активных веществ, в том числе витаминов.



**Bifidobacterium bifidum** – антагонисты широкого спектра патогенных (шигеллы, сальмонеллы, золотистый стафилококк и др.) и условно-патогенных микроорганизмов (протей, клебсиеллы и др.). Быстро размножаются в кишечнике человека, восстанавливая нормальную микрофлору, которая препятствует проникновению токсинов в общий кровоток. В высокой концентрации эти бифидобактерии активизируют пристеночное пищеварение в кишечнике, синтез витаминов и аминокислот, способствуют усилению иммунной защиты организма.



**Bifidobacterium longum** – поддерживают нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта, подавляют рост вредных бактерий, а также способствуют укреплению иммунной системы, снижению уровня холестерина, облегчению симптомов непереносимости лактозы, профилактике диареи на фоне лечения антибактериальными препаратами, и т.д.<sup>1</sup> B. longum могут быть полезны для нормализации процесса дефекации у больных с синдромом раздраженного кишечника<sup>2</sup>.

**Лактобактерии (лат. Lactobacillus)** – род грамположительных анаэробных неспорообразующих молочнокислых бактерий. Контактируя с энтероцитами, лактобактерии увеличивают скорость регенерации слизистой оболочки, влияют на синтез антител к родственным, но патогенным микроорганизмам, активируют фагоцитоз, а также синтез лизоцима, интерферонов и цитокинов, продуцируют ряд гидролитических ферментов, в частности лактазу.



**Lactobacillus plantarum** встречаются в норме в слюне, в толстой кишке и других органах человека. Способны продуцировать антимикробные вещества, которые помогают им выживать в желудочно-кишечном тракте человека. L. plantarum могут быть полезны при синдроме раздраженного кишечника: улучшают процесс дефекации, а также способствуют уменьшению вздутия живота от газов, что при синдроме раздраженного кишечника иногда является серьезной проблемой.



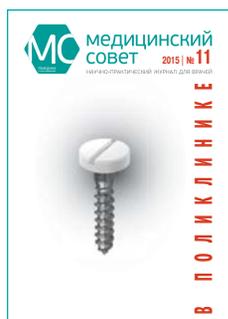
**Lactobacillus acidophilus** являются нормальной микрофлорой в полости рта, толстой кишке и влагалище. В желудке и тонкой кишке L. acidophilus практически отсутствуют. Этот вид бактерий создает среду, неблагоприятную для размножения условно-патогенных грибков и бактерий, используется в терапии неосложненной диареи.



**Lactobacillus casei** в норме присутствуют в желудочно-кишечном тракте человека, начиная от слизистой оболочки рта и заканчивая прямой кишкой. L. casei может изменять состав и метаболическую активность кишечной микрофлоры кишечника за счет увеличения количества бифидобактерий и уменьшения активности β-глюкуронидазы в кишечнике. Способствует увеличению количества влаги в кале и, таким образом, улучшает процесс дефекации.

1. Bifidobacterium Longum, published by Kenyon College Department of Biology, 2007.

2. Terri D'Arrigo, Richard Fedorak, John I. Allen, Linda A. Lee. Probiotics. What they are and can do for you. The American Gastroenterological Association.



№11 2015

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ **НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ** ..... 4

■ **КАРДИОЛОГИЯ**

**А.А. ЗАТЕЙЩИКОВА**  
Метопролола тартрат. Применение в клинической практике ..... 8

■ **НЕВРОЛОГИЯ**

**Н.В. ВАХНИНА, Е.Ю. КАЛИМЕЕВА**  
Применение витаминно-минеральных комплексов в составе ноотропной терапии при астенических состояниях и неврологических расстройствах ..... 12

■ **БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР**

**С.В. РЯЗАНЦЕВ, О.И. КОНОПЛЕВ, А.А. КРИВОПАЛОВ, В.А. ШАТАЛОВ**  
Мукоактивная терапия острых риносинуситов с использованием препарата на основе карбоцистеина лизиновой соли ..... 17

**И.В. ЛЕЩЕНКО, З.Д. БОБЫЛЕВА**  
Макролиды и их значение в лечении внебольничных пневмоний различной этиологии. .... 22

**А.И. КРЮКОВ, Н.Л. КУНЕЛЬСКАЯ, Г.Ю. ЦАРАПКИН, А.С. ТОВМАСЯН, О.А. КИСЕЛЕВА**  
Антибиотики в лечении тонзиллярной патологии ..... 28

**А.И. КУРКИНА, К.Э. КЛИМЕНКО**  
Современные аспекты фармакотерапии и профилактики ОРВИ ..... 31

**Н.М. НЕНАШЕВА**  
Возможности контроля пыльцевой бронхиальной астмы с помощью режима единого ингалятора: случай из практики ..... 36

**С.Ю. ЧИКИНА**  
Хронический кашель. Кто виноват и что делать? ..... 42

■ **ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ**

**В.В. СКВОРЦОВ, И.М. ПАЩЕНКО, Д.А. МЕДНОВА**  
Актуальные вопросы диагностики и лечения дисбиоза кишечника ..... 46

■ **УРОЛОГИЯ**

**Е.Г. ДОДОВА, Е.А. ГОРБУНОВА, И.А. АПОЛИХИНА**  
Постантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия ..... 49

**С.И. ГАМИДОВ, Р.И. ОВЧИННИКОВ, А.Ю. ПОПОВА**  
Новые аспекты применения силденафила в лечении эректильной дисфункции ..... 54

■ **СТОМАТОЛОГИЯ**

**Е.Р. ГОРИНА, Е.А. ВОЛКОВ, С.Н. ЕРМОЛЬЕВ**  
Динамический электрохимический потенциал слизистой оболочки рта у пациентов с плоским лишаем ..... 60

**А.С. РОДИОНОВА**  
Взаимосвязь между заболеваниями полости рта и других органов человека ..... 64

■ **ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

**М.Б. АНЦИФЕРОВ, О.М. КОТЕШКОВА, М.В. ШЕСТАКОВА**  
Трехкомпонентная терапия больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением: оценка эффективности комбинации метформин + эксенатид + глибенкламид ..... 66

**Л.А. ШАРОНОВА, А.Ф. ВЕРБОВОЙ**  
Особенности сердечно-сосудистой патологии и роль самоконтроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа ..... 72

**Г.А. БАТРАК**  
Оценка эффективности и безопасности дифференцированной терапии atorvastатином, фенофибратом и их комбинацией у больных сахарным диабетом 2-го типа ..... 76

■ **ГИНЕКОЛОГИЯ**

**А.В. МУРАШКО, А.А. МУРАШКО**  
Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему ..... 80

**И.А. АПОЛИХИНА, Е.А. ГОРБУНОВА, Ю.В. КУБИЦКАЯ, М.В. ИПАТОВА, А.А. КУЗЕМИН**  
Реабилитация женщин после хирургического прерывания беременности в первом триместре: чья ответственность? ..... 84

**О.А. ПРОКОПОВИЧ, А.Г. КАЛАЧЕВА, И.Ю. ТОРШИН, О.А. ГРОМОВА, Л.В. АДАМЯН, О.Н. ГРАЧЕВА**  
Перспективы использования растворимых органических форм магния ..... 90

**Ю.А. ЧИЖОВА, О.В. ТРОХАНОВА, М.В. ХИТРОВ, М.Д. БРЯНЦЕВ**  
Контроль за эффективностью лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий при помощи метода электроимпедансной томографии ..... 98

■ **ПРАКТИКА**

**О.А. СУХОВСКАЯ, М.А. СМЕРНОВА**  
Совместное применение варениклина и когнитивно-поведенческой терапии методом телефонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения ..... 109

**Р.С. КОЗЛОВ, А.В. ГОЛУБ**  
Респираторные фторхинолоны в амбулаторной клинической практике ..... 114

**В.В. БРЖЕСКИЙ, И.В. КАЛИНИНА**  
Основные направления медикаментозной терапии больных с роговично-конъюнктивальным кератомом ..... 120

■ **ДИССЕРТАНТ**

**Ю.М. СТОЙКО, К.В. МАЗАЙШВИЛИ, С.Е. ХАРИТОНОВА, А.В. ЦЫПЛЯЦУК**  
Осложнения склеротерапии вен нижних конечностей: классификация, причины ..... 126



## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Анциферов М.Б.**, академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии  
**Аполихина И.А.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии  
**Богачёв В.Ю.**, д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
**Блохин Б.М.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
**Гарашенко Т.И.**, д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
**Гончарова О.В.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации  
**Захарова И.Н.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России  
**Ильина Н.И.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института  
**Ишмухаметов А.А.**, д.м.н., профессор, директор ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО  
**Коровина Н.А.**, академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра педиатрии  
**Крюков А.И.**, д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ  
**Маев И.В.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
**Мельниченко Г.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заместитель директора ЭНЦ по науке

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)  
**Мкртумян А.М.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
**Насонов Е.Л.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
**Никифоров В.С.**, д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России  
**Носуля Е.В.**, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра оториноларингологии  
**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ  
**Парфенов В.А.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
**Прилепская В.Н.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
**Русаков И.Г.**, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии  
**Сухих Г.Т.**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
**Шестакова М.В.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ  
**Шлякто Е.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова  
**Явелов И.С.**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины

**Главный редактор:** Айдар Ишмухаметов, д.м.н., профессор  
**Директор по развитию ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:** Екатерина Кордубан  
**Редакция:** ООО «РЕМЕДИУМ»  
**Генеральный директор:** Татьяна Косарева  
**Шеф-редактор:** Александр Хитров  
**Ответственный за выпуск:** Ирина Филиппова  
**Редакционная коллегия:** Юлия Бриль, Людмила Головина, Олеся Згуровская, Маргарита Полякова, Юлия Чередищенко  
**Ответственный секретарь:** Мария Панарина  
**Литературный редактор:** Елена Шерстнева  
**Корректоры:** Сергей Палилов, Светлана Шведова  
**Оформление и верстка:** Анатолий Москвитин  
**Отдел продвижения и распространения:** Галина Третьякова, Марина Ткачева, Андрей Качалин, [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)  
**ООО «Р-Пресс»:** Екатерина Жарова, Альбина Елеева, Юлия Калыгина, Евгений Колесов, Евгения Крылова, Анна Луковкина, [reklama@remedium.ru](mailto:reklama@remedium.ru)  
**Автор обложки:** Владимир Цеслер ©

**Тел./факс:** (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).  
**Для корреспонденции:** Россия, 105082, Москва, а/я 8. [www.remedium.ru](http://www.remedium.ru), [med-sovet.pro](mailto:med-sovet.pro)  
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.  
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.  
ISSN 2079-701X  
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.  
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.  
Номер подписан в печать 6 ноября 2015 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2015

## ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего веще-

ства – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес [filipova@remedium.ru](mailto:filipova@remedium.ru) или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



## Уважаемые коллеги!

Наиболее массовой и общедоступной формой медицинской помощи в системе отечественного здравоохранения является амбулаторно-поликлиническая помощь. Первые письменные источники о «безвозмездном врачевании» монастырями приходящих больных относятся к XI в. Первые светские амбулатории с врачебным приемом появились в России в начале XVII в., их организацию ускорили тяжелые эпидемии оспы, чумы, холеры. Развитие системы амбулаторной помощи в последующем привело в 20-е гг. прошлого столетия к созданию модели, принципиально не изменившейся до настоящего времени.

Сегодня первичную помощь пациенты получают в широкой сети амбулаторий и поликлиник, сельских врачебных амбулаториях, диспансерах, женских консультациях, фельдшерско-акушерских пунктах и т. д. Около 80% всех больных начинают и заканчивают лечение в этих учреждениях, и только 20% пациентов подлежат госпитализации. Участковый врач играет ведущую роль в системе охраны здоровья населения. В его сложной работе тесно переплетаются медицинская и социальная деятельность. К сожалению, застарелая проблема недостаточного финансирования отрасли в целом, тянущая за собой ряд пока не решенных задач в виде постоянной загруженности врачей поликлиник, неукomплектованности кадрами, отсутствия технической возможности выхода в Интернет на рабочем месте и других, серьезно ограничивает возможности специалистов по самообразованию.

Редакция журнала «Медицинский совет» прилагает максимум усилий по донесению достоверной, авторитетной, практически значимой медицинской информации до наибольшего числа врачей по всем регионам России.

В первую очередь мы постарались осветить вопросы, актуальные для врачей общей практики.

Немалую долю в осеннем приеме терапевта и пульмонолога занимают пациенты с острыми заболеваниями респираторной системы. Поэтому часть материалов посвящена дифференциальным подходам к выбору антибактериальной терапии при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Поскольку значительную долю в структуре причин обращения в поликлиники занимают заболевания желудочно-кишечного тракта, «Гастроэнтерология» стала одной из ведущих рубрик журнала. Стоит заметить, что и такие «узкие» специалисты, как неврологи, эндокринологи, урологи и даже стоматологи, смогут найти в этом номере журнала много интересного для себя.

**Ирина Александровна Филиппова,**  
 редактор

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ИСХОДАМ ЛЕЧЕНИЯ СД 2-ГО ТИПА ПРЕДСТАВЛЕНЫ В РОССИИ

В Санкт-Петербурге впервые в России были представлены результаты исследования EMPA-REG OUTCOME по сердечно-сосудистым исходам лечения СД 2-го типа на фоне применения препарата эмпаглифлозин, относящегося к группе ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT-2).

EMPA-REG OUTCOME – долгосрочное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие более 7 тыс. пациентов с СД 2-го типа из 42 стран, 590 клинических центров. Все пациенты получали стандартную сахароснижающую терапию и средства контроля сердечно-сосудистых заболеваний, включающие гиполипидемические и антигипертензивные препараты. При этом они были рандомизированы на три группы: получающие эмпаглифлозин в дозе 10 мг, 25 мг и плацебо.

Исследование заняло 3,1 года, 97% пациентов его завершили. Эмпаглифлозин показал значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (на 38% по сравнению с плацебо) у взрослых пациентов с СД 2-го типа с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий.

Результаты стали заметны уже через несколько месяцев после начала приема препарата, и разделение кривых гра-

фиков смертности нарастало с течением времени. Также было отмечено выраженное снижение частоты госпитализаций по причине хронической сердечной недостаточности (на 35% по сравнению с контрольной группой), которая является одной из ведущих причин летальных исходов, особенно среди пациентов с СД 2-го типа.

Наиболее значимым итогом исследования явилось снижение общей смертности на 32% по сравнению с группой плацебо. Кроме того, наблюдался эффект умеренного снижения веса и артериального давления при приеме эмпаглифлозина.

Применение препарата было ассоциировано с повышением частоты генитальных инфекций, но они были средней тяжести и легко переносились пациентами. Других значительных побочных эффектов выявлено не было.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME впервые были представлены на 51-й ежегодной встрече Европейской ассоциации по исследованию диабета (European Association for the Study of Diabetes) в Стокгольме, Швеция, а также одновременно были опубликованы в *New England Journal of Medicine*.

Полученные доказательные данные послужили основанием для включения препаратов группы SGLT-2 в международные и российские рекомендации СД 2-го типа.



Ежегодные декабрьские чтения

# Достижения и перспективы клинической эндокринологии

10 декабря 2015, Москва

### Председатели

Петунина Н. А. – заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук.

Мкртумян А. М. – заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук.

**Начало регистрации и работа выставки с 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00.**

### Регистрация и подробная информация

на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), по эл. почте: [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru), или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

Технический организатор  
**EEC Medical**  
Educational Event Coordinator

## ИММУНООНКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ПОЛУЧИЛ ПРЕМИЮ ГАЛЕНА В США

Препарат пембролизумаб, одобренный в США для лечения распространенной меланомы и метастатического немелкоклеточного рака легкого у пациентов с прогрессированием заболевания после предшествующего лечения, удостоен Премии Галена 2015 г. в США как лучший биотехнологический препарат.

Пембролизумаб является моноклональным антителом к белку программируемой клеточной смерти PD-1. Блокируя протеин PD-1 на опухолевой клетке, препарат позволяет иммунной системе распознавать и уничтожать опухолевую ткань.

Премия Галена (Prix Galien) отмечает выдающиеся достижения в области разработки инновационных лекарственных средств. Эта признанная международным сообществом премия была учреждена в 1969 г. французским фармацевтом Роланом Мелем и считается эквивалентом Нобелевской премии в сфере фармакологических исследований и разработок.



## ПИТАНИЕ ВНЕ ДОМА ВРЕДИТ ЗДОРОВЬЮ

Исследовательская группа из Гарвардской школы общественного здоровья (Harvard School of Public Health) обнародовала результаты масштабного исследования, продолжавшегося почти 40 лет. В эксперименте принимали участие 58 тыс. женщин и 41 тыс. мужчин. На момент начала исследования никто из участников эксперимента не страдал раком, диабетом или сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Авторы во главе с Дженгом Зонгом (Geng Zong) в течение 36 лет наблюдали за здоровьем испытуемых, также анализируя данные об их рационе. Они выяснили, что регулярное употребление домашней еды снижает риск развития диабета 2-го типа. У тех, кто питался дома 11–14 раз в неделю, это заболевание диагностировали на 13% реже, чем у тех, кто в течение недели ел дома менее 6 раз.

Привычка есть дома способствовала и поддержанию веса: люди, выбиравшие домашнюю еду вместо питания в ресторанах и кафе, набирали гораздо меньше лишних килограммов. Авторы отмечают, что за последние полвека люди начали чаще отказываться от домашней еды, предпочитая ходить в кафе и рестораны. Это также сказалось на частоте возникновения диабета 2-го типа – за последние 50 лет это заболевание стали диагностировать гораздо чаще.



## ПАЦИЕНТЫ ПРЕДПОЧИТАЮТ ПОЛУЧАТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗОВ ЧЕРЕЗ САЙТ

Способ получения пациентами результатов лабораторных исследований зависит от характера проведенных анализов.

Группа специалистов из медицинского центра Университета Джорджтауна опубликовала результаты своей работы, посвященной изучению вопроса, каким образом пациенты хотели бы получать результаты своих анализов и медицинских обследований.

Респондентам было предложено выбрать, какой способ предпочтительнее: специальный сайт, электронная почта, обыкновенное письмо, голосовая почта, факс, автоответчик на домашнем телефоне или СМС. Среди обследований, результаты которых предлагалось получать, было выявление инфекций, передающихся половым путем (исключая ВИЧ), результаты колоноскопии, определение уровня холестерина в крови и данные генетических тестов.

Всего в опросе приняло участие 409 человек. Больше половины были готовы воспользоваться сайтом, голосовой, электронной почтой или письмом, если речь шла о результате распространенных анализов – например, определение уровня холестерина в крови.

Если же имелись в виду генетические обследования или же выявление инфекций, передающихся половым путем, то в этом случае почти 50% пациентов предпочли бы узнавать результаты анализов на сайте, воспользовавшись для доступа к этим данным специальным паролем.



**Овестин помогает устранить симптомы, вызванные недостатком эстрогенов в период менопаузы:<sup>1</sup>**



<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению Овестин свечи и крем

Свидетельство о регистрации:  
П N013327/01 П N013327/02 ООО «Аспен Хэлс» 22.07.2014  
01-2015-OVE-01-2017-RUS-058-SS



ООО «Аспен Хэлс», 123317, г. Москва,  
Пресненская наб. 6, стр.2, Бизнес-Центр  
«Империya Тауэр», 31 этаж

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.  
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

## ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ ЭФФЕКТ МЕДИТАЦИИ ПРЕВОСХОДИТ ПО СИЛЕ ПЛАЦЕБО

В ходе исследования, опубликованного в журнале *Journal of Neuroscience*, было установлено, что обезболивающий эффект сосредоточенной медитации превосходит по эффективности плацебо. Эти результаты привлекли внимание специалистов, потому что плацебо является стандартом сравнения многих современных обезболивающих. При этом даже в хорошо контролируемых испытаниях вещества с установленным механизмом действия не всегда оказываются сильнее плацебо. В исследовании приняли участие 75 здоровых добровольцев. Их распределили на четыре группы, в которых применяли сосредоточенную медитацию, ложную медитацию или плацебо-обезболивающий крем после болезненного термического воздействия на участок кожи. Четвертая группа была контрольной. Участники оценивали интенсивность боли (физическое восприятие) и силу негативных ощущений в связи с ней в качестве эмоционального восприятия. Для изучения процессов, происходящих при этом в мозге, ученые использовали метод мечения артериальных спинов МРТ. Участники, применившие сосредоточенную медитацию, показали снижение физического восприятия боли на 27% и эмоционального – на 44%. Для сравнения: эффективность плацебо-крема по этим параметрам оказалась равна 11 и 13% соответственно. При этом активность нервных клеток в двух группах менялась по-разному. Применение плацебо вызвало усиление работы нейронов вторичной соматосенсорной коры. Медитация же приводила к активации передней поясной и фронтоорбитальной коры и деактивации области таламуса. Сосредоточенная медитация показала также явное превосходство над легким вариантом плацебо-медитации. По мнению ученых, данные МРТ ясно показывают, что сосредоточенная медитация имеет свой собственный механизм действия на восприятие и обработку болевых ощущений в мозге. Она не связана с эффектом плацебо и может рассматриваться как независимое воздействие.

## АНАЛИЗ МРНК ТРОМБОЦИТОВ МОЖЕТ ПОДСКАЗАТЬ, С КАКИМИ БОЛЕЗНЯМИ БОРЕТСЯ ОРГАНИЗМ

Тромбоциты являются частью местного и системного ответа на злокачественное заболевание, и анализ экспрессии их генов может обнаружить рак на самой ранней стадии. Относительно недавно было обнаружено, что тромбоциты человека во время роста опухоли претерпевают любопытные превращения. После контакта тромбоцитов с клетками опухоли и окружающей ткани в таких клетках запускаются механизмы альтернативного сплайсинга. Из самых обыкновенных предшественников мРНК образуются продукты, нехарактерные для нормальных тромбоцитов. Голландские ученые под руководством Томаса Вурдингера (Thomas Wurdinger) из медицинского центра Свободного университета Амстердама (VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands) решили, что анализ мРНК тромбоцитов можно использовать для целей ранней диагностики рака.

Ученые собрали образцы крови у 55 здоровых доноров и 189 людей, больных разными видами рака на разных стадиях заболевания. Часть образцов (n = 39) были собраны у людей с ранними локализованными формами рака, и еще часть (n = 189) с распространенными метастатическими формами. Из крови участников исследования выделили тромбоциты, а из тромбоцитов выделили мРНК. Эту мРНК подвергли амплификации и секвенированию. В результате была определена структура 5 003 разных индивидуальных молекул.

Анализ профиля мРНК позволил ученым установить корректный диагноз рака с чувствительностью 97%, специфичностью 94% и точностью 96%. Различить конкретный тип опухоли из шести возможных удалось с точностью в 71%.

## ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «РЕСПИРАТОРНЫЕ БЕСЕДЫ» ПОЛУЧАЕТ РАЗВИТИЕ

Всероссийский образовательный проект «Респираторные беседы», организованный Национальным легочным фондом, деятельность которого направлена на развитие легочного здоровья в Российской Федерации, получает поддержку западной фармкомпания. Проект «Респираторные беседы» реализуется с целью систематизации программы обучения врачей в области пульмонологии, актуализации темы легочного здоровья. В рамках образовательной программы врачи регионов Российской Федерации получают возможность усовершенствования знаний и навыков в ходе общения с ведущими экспертами, которые предоставят наиболее актуальную информацию по проблемам заболеваний легких, приведут статистические данные, представят национальные и международные клинические рекомендации, медико-экономические стандарты. Предполагается, что реализация Всероссийского образовательного проекта «Респираторные беседы» в дальнейшем окажет положительное влияние на качество оказания медицинской помощи пациентам, страдающим заболеваниями органов дыхания.

«По данным Роспотребнадзора, в России ежегодно регистрируется свыше 30 млн случаев респираторных инфекций. В этой связи необходимо активно привлекать внимание к вопросу профилактики, а также комплексной терапии респираторных заболеваний. Своевременная и правильная диагностика заболевания и ответственный подбор врачом курса лечения могут позволить обеспечить эффективное лечение и восстановление пациента в короткие сроки, и именно комплексная терапия способна снизить риск развития осложнений и минимизировать вероятность затяжного течения болезни. Фармацевтическая компания приняла решение присоединиться к проекту «Респираторные беседы» и поддержать образовательную инициативу, т. к., на наш взгляд, она имеет огромное значение как для экспертного сообщества, так и для качества оказания помощи населению нашей страны. Подобные мероприятия становятся площадками для обмена знаниями и опытом», – комментирует Юрий Головатчик, директор по корпоративным связям компании «Сандоз».

## ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АМЛОДИПИНА И РАМИПРИЛА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Артериальная гипертония (АГ) остается актуальной социально-медицинской проблемой во всем мире и одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Стойкое повышение артериального давления (АД) отрицательно влияет на качество жизни больных. А перед врачами стоит нелегкая задача – максимально повысить приверженность пациентов к лечению, т. к. антигипертензивные препараты (АГП) принимают лишь 39,5% мужчин и 60,9% женщин, а эффект от лечения получают 41,4 и 53,5% соответственно [1].

Как видно, нельзя сказать, что все пациенты достигают результатов, несмотря на большой выбор АГП. Помимо низкой комплаентности это обусловлено еще и тем, что монотерапия АГ эффективна не более чем у половины пациентов [2, 3].

Для более быстрого антигипертензивного эффекта и более высокой вероятности достижения целевых уровней АД необходимо применение комбинированной антигипертензивной терапии. Среди применяющихся комбинаций для лечения АГ [4, 6, 7] одной из самых эффективных признана комбинация дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [4].

Одним из самых часто назначаемых БКК является амлодипин. Это лекарственное вещество эффективно снижает давление в сосудистом русле и уменьшает нагрузку на сердце. Среди всех иАПФ максимальную доказательную базу по снижению сердечно-сосудистой смертности имеет рамиприл. Помимо снижения АД, он влияет на инсулинорезистентность, что важно для больных с сахарным диабетом (СД), и оказывает выраженное нефропротективное влияние [5].

На фармацевтическом рынке России и Европы единственным препаратом, содержащим фиксированную комбинацию амлодипина и рамиприла, является Эгипрес® (компания «Эгис», Венгрия). Его эффективность и безопасность были доказаны в таких исследованиях, как ATAR и RAMONA [2, 5].

Эгипрес® выпускается в капсулах с четырьмя фиксированными дозами, что позволяет врачу подобрать более подходящую для конкретного больного в зависимости от степени тяжести АГ и наличия сопутствующих заболеваний.

Стоит отметить, что препарат Эгипрес® вошел в топ-20 новых торговых наименований 2014 г. на коммерческом рынке РФ. Объем продаж этого препарата составил 4,5 млн руб. [8].

**Заключение.** Препарат Эгипрес® (фиксированная комбинация амлодипина и рамиприла) удобен в применении, что повышает приверженность к лечению. Он положительно влияет на метаболический профиль, углеводный и липидный обмен пациентов с АГ и СД, АГ и хронической болезнью почек. Эгипрес® оказывает значительно меньше побочных эффектов, чем высокие дозы каждого его компонента в отдельности.

### Литература

1. Артериальная гипертония и дислипидемия: основные направления стратегии лечения больных высокого сердечно-сосудистого риска // Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2015. № 3. С. 12–20.
2. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новая фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертонии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. № 11 (3). С. 327–332.
3. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е. и соавт. Артериальная гипертония и приверженность к терапии // Врач. 2009. № 12. С. 39–42.
4. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Новые лекарственные комбинации – новые возможности гипотензивной терапии // Атмосфера. Новости кардиологии. 2015. № 1. С. 18–23.
5. Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Зыкова А.А. Современный взгляд на лечение артериальной гипертонии у пациентов с сахарным диабетом: приоритет комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2014. № 6. С. 52–60.
6. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации 2013 г. // Кардиол. вестник. 2015. № 1. С. 3–30.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2013. V. 34. P. 2159–2219.
8. «Ежемесячный розничный аудит фармацевтического рынка РФ» DSM Group. ISO 9001:2008.



# МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТ

## ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Трудно представить себе область кардиологии, где не нашли бы применения бета-адреноблокаторы. В арсенале докторов сейчас имеется огромное множество препаратов, отличающихся друг от друга фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Бета-адреноблокаторы, являясь антагонистами катехоламинов, ингибируют их хронотропный, инотропный и вазоконстрикторный эффект, на чем и основано их применение в клинической практике.**

### Ключевые слова:

кардиология  
бета-адреноблокаторы  
метопролола тартрат  
применение

Основные эффекты бета-адреноблокаторов – это антиишемическое действие (как результат уменьшения потребности миокарда в кислороде на фоне снижения частоты сердечных сокращений, снижения сократимости миокарда и артериального давления, с одной стороны, и улучшения кровоснабжения миокарда на фоне удлинения диастолы и снижения конечного диастолического давления ЛЖ – с другой), антигипертензивное действие, обеспечиваемое снижением сердечного выброса (отрицательное хроно- и инотропное действие), влиянием на РААС-систему за счет блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов юктагломерулярного аппарата почек, что приводит к снижению секреции ренина, образованию ангиотензина II и альдостерона; блокадой пресинаптических  $\beta$ -адренорецепторов, угнетением выделения норадреналина из симпатических нервных окончаний; снижением вазомоторной активности центральной нервной системы и перестройки барорецепторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса, а также антиаритмическое действие, проявляющееся в снижении частоты сердечных сокращений, уменьшении спонтанной активации эктопических водителей ритма, замедлении проведения в АВ-узле [1]. Эффективность применения бета-блокаторов при застойной сердечной недостаточности связывают как с их воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, так и с изменением регуляции  $\beta$ -рецепторов, нормализацией Gi-белка в кардиомиоцитах [2].

На основании накопленных данных об эффективности и безопасности бета-блокаторы одобрены FDA для лечения артериальной гипертензии, различных форм ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, некоторых суправентрикулярных аритмий [3].

Одним из наиболее популярных и достаточно подробно исследованных препаратов является метопролол.

Метопролол – представитель группы липофильных бета-адреноблокаторов, селективный блокатор  $\beta_1$ -адрено-

рецепторов, без внутренней симпатомиметической активности [4]. В лекарственных препаратах метопролол находится в виде солей, обеспечивающих растворимость в воде. Наибольшей растворимостью обладает метопролола тартрат (примерно 700 мг в мл воды при 37 °С). Препарат почти полностью всасывается из желудка, максимальная концентрация в плазме достигается через 1–2 ч после приема, время полувыведения в среднем составляет 3,5 ч. Биодоступность составляет 50–70%, стабильная концентрация в крови достигается при приеме 2 раза в сутки [5].

Хочется отметить, что именно метопролола тартрат применялся в большей части крупных клинических рандомизированных исследований, результаты которых стали основой для клинических рекомендаций, открыли новые горизонты в лечении тяжелых кардиологических больных.

### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Особенности фармакодинамики метопролола тартрата позволяют успешно применять его как в качестве препарата скорой помощи, так и для постоянной терапии при артериальной гипертензии.

Использование препарата Эгилок для купирования неосложненного гипертонического криза в дозе 50–100 мг приводило к снижению артериального давления от исходного в среднем на 35% – систолического и 15% – диастолического с наступлением максимального эффекта через 20–30 минут после сублингвального или перорального приема [6].

Исследование применения метопролола в качестве монотерапии для лечения артериальной гипертензии I–II степени показало, что двукратный прием метопролола в сутки обеспечивает эффективное снижение артериального давления, уменьшение вариабельности артериального давления, при этом не оказывая отрицательного действия на липидный и углеводный состав крови в течение 12 нед. приема. Также не обнаружено побочных эффектов, повлекших необходимость отмены препарата [7].

Прогностическое влияние применения метопролола при лечении артериальной гипертензии было продемонстрировано в большом исследовании Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives (MAPHY), в котором участвовали 3 234 пациента мужского пола 40–64 лет с диастолической артериальной гипертензией

(диастолическое АД выше 100 мм рт. ст.). Целью проекта было оценить влияние терапии метопрололом на частоту развития сердечно-сосудистых событий (внезапная смерть и инфаркт миокарда). Группа сравнения (1 635 больных) получала терапию тиазидным диуретиком. Результаты исследования показали безоговорочное преимущество метопролола в предотвращении коронарной смерти, фатального и нефатального инфаркта миокарда. Интересно, что 225 больных, у которых за время наблюдения были отмечены сердечно-сосудистые события (111 в группе метопролола и 144 в группе диуретика, ОР = 0,76), ни по исходным характеристикам, ни по достигнутому антигипертензивному эффекту не отличались от больных с благоприятным прогнозом. Данный факт дал основания для утверждения о наличии у метопролола дополнительного протективного действия, помимо антигипертензивного [8].

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Бета-адреноблокаторы, в т. ч. метопролол, безусловно, рекомендованы для лечения стабильной стенокардии. На фоне лечения бета-блокаторами увеличивается толерантность к физической нагрузке, снижается число приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда. Кроме того, доказана эффективность этой группы препаратов для профилактики инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности [9–11].

В исследовании HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial) применение метопролола тартрата у больных с нестабильной стенокардией сопровождалось достоверным снижением рецидивов ангинозных приступов и развития инфаркта миокарда [12].

Целый ряд исследований посвящен применению метопролола в остром и подостром периоде инфаркта миокарда.

Опубликованные в 1985 г. результаты крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования MIAMI (Metoprolol in acute myocardial infarction), в котором участвовали 5 778 больных с подозрением на острый инфаркт миокарда, продемонстрировали положительное влияние начатой в максимально ранние сроки от поступления терапии метопрололом (200 мг/сут после дробного внутривенного введения) на ранний прогноз больных с инфарктом миокарда. Оценивали смертность, частоту развития осложнений (фибрилляции желудочков, суправентрикулярных аритмий) в течение 15 дней. Инфаркт миокарда был подтвержден у 4 127 включенных в исследование больных. Достоверной разницы в показателях смертности в группах лечения и плацебо обнаружено не было. Однако среди больных с высоким риском неблагоприятного исхода (примерно 30% включенных больных) отмечено снижение смертности на 29%. Наиболее значительным эффектом был в группах больных с подтвержденным ИМ, которым лечение начато в течение первых 7 ч от поступления. Частота фибрилляции желудочков была несколько ниже, хотя и недостоверно, в группе метопролола. Суправентрикулярные аритмии,

необходимость применения сердечных гликозидов, антиаритмических, наркотических средств были достоверно ниже в группе лечения [13].

Пациенты 40–74 лет, поступившие в стационар с подозрением на острый инфаркт миокарда в течение 48 ч от начала симптомов, были включены в исследование Göteborg Metoprolol Trial. В ближайшее время после поступления больные были рандомизированы на группы метопролола и плацебо. После дробного введения 15 мг метопролола внутривенно переходили на пероральный прием метопролола тартрата в дозе 200 мг/сут. Через 3 мес. рандомизированного лечения большинство пациентов принимали метопролол в открытом режиме. Оценивалась смертность в течение первых 3 мес. и года. Из 1 395 пациентов, участвовавших в исследовании, 262 (19%) имели признаки сердечной недостаточности до рандомизации. Смертность в группе лечения метопрололом оказалась значимо ниже как в течение первых 3 мес. наблюдения (10 против 19%,  $p = 0,036$ ), так и в течение года (14 против 27%,  $p = 0,0099$ ) [14].

Результаты исследования Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study не выявили убедительных преимуществ раннего назначения внутривенного метопролола перед отсроченным началом лечения пероральным препаратом в контексте отдаленного прогноза и сохранности систолической функции левого желудочка. Из 1 434 больных ИМ, получивших тромболитическую терапию, половине начата терапия метопрололом в первые сутки с внутривенного введения, а остальные получили метопролол только на 6-е сутки в дозе 50 мг дважды в сутки с увеличением в дальнейшем суточной дозы до 200 мг. В группе т. н. раннего начала терапии достоверно реже регистрировались эпизоды ишемии и рецидивы ИМ в течение первой недели [15].

***Особенности фармакодинамики метопролола тартрата позволяют успешно применять его как в качестве препарата скорой помощи, так и для постоянной терапии при артериальной гипертензии***

RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) – исследование с применением каптоприла или метопролола или их комбинации в первые сутки острого инфаркта миокарда – имело целью оценить влияние вышеперечисленных режимов лечения на прогноз в течение 6 мес. Лечение метопрололом ассоциировалось со снижением числа процедур чрескожной реваскуляризации, меньшим числом побочных эффектов [16].

Благоприятное влияние метопролола на прогноз (смертность и развитие повторного инфаркта миокарда) в течение 3 лет зарегистрировано в исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Trial). В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании были сформированы две группы: плацебо (147 человек) и метопролол 100 мг 2 раза в сутки (154 человека). Рандомизация проводилась

с 11-го по 18-й день от развития ИМ, наблюдение длилось 36 мес. Результаты продемонстрировали снижение общей смертности, частоты повторного инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, а также цереброваскулярных событий и АКШ в группе лечения. Наиболее выраженный эффект наблюдался у больных с распространенным инфарктом миокарда [17].

***Метопролола тартрат прочно занимает достойное место в лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы благодаря благоприятному профилю «эффективность/безопасность», а также мощной доказательной базе благоприятного влияния препарата на прогноз кардиологических больных***

Есть данные, свидетельствующие о том, что применение метопролола в первые сутки у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергающихся первичной ангиопластике коронарных артерий, ассоциировано с меньшей зоной инфаркта, большей фракцией выброса ЛЖ, определенными с помощью МРТ на 5–7-й день ИМ [18].

## СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Первое крупное исследование по применению бета-адреноблокаторов у больных с систолической сердечной недостаточностью, радикально изменившее отношение к применению бета-блокаторов при сердечной недостаточности, было проведено именно с метопрололом. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy Trial Study Group (MDC) включало 383 больных с хронической сердечной недостаточностью вследствие дилатационной кардиопатии с фракцией выброса левого желудочка менее 40%. Абсолютное большинство пациентов имели функциональный класс сердечной недостаточности III–IV. В течение 2–7 дней метопролол назначался в тестовой дозе 5 мг 2 раза в день. 96% больных, удовлетворительно перенесших этот этап, были затем рандомизированы на группы метопролола и плацебо. В группе лечения доза препарата постепенно повышалась до 100–150 мг/сут. Первичными конечными точками в этом исследовании считали выраженное ухудшение клинического статуса (необходимость трансплантации сердца) и смерть. Через 12 мес. частота первичных конечных точек оказалась на 34% ниже в группе метопролола, чем в группе плацебо (у 2 и 19 больных соответственно отмечено ухудшение состояния, 23 и 19 пациентов соответственно погибли). В группе лечения изменение фракции выброса левого желудочка через год наблюдения по сравнению с исходной оказалось достоверно более выраженным, так же как и степень снижения давления заклинивания (5 против 2 мм в группе плацебо). Пациенты, получавшие метопролол, отличались достоверно более высокой толерантностью к физической нагрузке в конце периода наблюдения [19].

Предположение о благоприятном влиянии метопролола на прогноз больных с сердечной недостаточностью вследствие ишемической болезни сердца нашло подтверждение в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании. Лечение метопрололом в максимально переносимой дозе (в среднем 87 мг/сут.) больных с ишемической кардиомиопатией, систолической дисфункцией (ФВЛЖ  $\leq$  40%) в течение полугода было ассоциировано со значимым уменьшением частоты госпитализаций, повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшением функционального класса сердечной недостаточности, увеличением фракции выброса ЛЖ [20].

Положительное влияние терапии метопролола тартратом на систолическую и диастолическую функции левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью подтверждено и в работе шведских ученых. Примечательно, что в исследование были включены больные с легкой и умеренной сердечной недостаточностью (II–III NYHA), фракцией выброса ЛЖ не более 40%, с кардиомиопатией как ишемического (93 человека), так и неишемического (72 человека) генеза, не принимавшие постоянно бета-адреноблокаторы. Все больные были рандомизированы к приему плацебо или метопролола тартрата с целевой дозой 50 мг трижды в сутки; доза препарата наращивалась в течение 6 нед. до максимально переносимой. Период лечения длился 6 мес. Фракция выброса и объемы сердца измерены с помощью равновесной радионуклидной ангиографии в покое и на фоне физической нагрузки (велозергометрия). Средний возраст больных около 56 лет. В среднем фракция выброса – 29%. Через 6 мес. у больных, получавших метопролол, фракция выброса ЛЖ была достоверно выше как в покое, так и на фоне нагрузки, чем у больных из группы плацебо. Конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ в покое и на фоне субмаксимальной нагрузки достоверно уменьшились в группе леченных метопрололом и не изменились у получавших плацебо. Причем различия были достоверны и у больных с ишемической кардиомиопатией, и у больных с ДКМП [21]. Схожие результаты 6-месячной терапии метопрололом на ремоделирование левого желудочка и фракцию выброса получены и в другом исследовании, в котором для оценки функции ЛЖ использованы различные эхокардиографические параметры [22].

## МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ

Эффективность применения метопролола быстрого высвобождения для контроля частоты сердечных сокращений у больных с постоянной формой мерцательной аритмии не изучалась в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Однако данные небольших наблюдений [23], а также результаты систематизации имеющихся сведений о применении бета-адреноблокаторов у больных с постоянной формой мерцательной аритмии [24] позволяют рекомендовать применение метопролола у данной категории больных.

Будучи высокоселективным блокатором  $\beta_1$ -адренорецепторов, метопролол может использоваться для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с сопутствующей хронической легочной патологией, в т. ч. ХОБЛ, бронхиальной астмой. Имеются многочисленные доказательства благоприятного влияния бета-блокаторов на прогноз таких больных даже при обострении ХОБЛ [25, 26].

Принято считать, что применение селективных бета-блокаторов ассоциировано с гипоперфузией скелетной мускулатуры, что, в свою очередь, обеспечивает негативное влияние бета-адреноблокаторов на некоторые метаболические процессы, в т. ч. риск развития сахарного диабета, развитие инсулинорезистентности, увеличение массы тела, неблагоприятные сдвиги в липидном профиле [24]. В связи с этим метопролол как селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор используется в качестве препарата сравнения при исследовании лекарств потенциально метаболически нейтральных (карведилол, небиволол).

Внимания заслуживает тот факт, что результаты такого рода исследований демонстрируют весьма незначительное отрицательное влияние метопролола на ключевые параметры, если вообще таковое регистрируется [27]. Например, в проведенном с целью выявления преимуществ карведилола перед метопрололом исследовании «КАМЕЛИЯ», в которое было включено 320 пациентов с артериальной гипертензией и повышенной массой тела, за 6 мес. лечения метопрололом значимых изменений в биохимических параметрах не отмечено [28].

Резюмируя приведенные выше данные, можно сказать, что, несмотря на появление новых препаратов из группы бета-адреноблокаторов, обладающих определенными преимуществами, метопролола тартрат прочно занимает достойное место в лечении основных заболеваний сердечно-сосудистой системы благодаря благоприятному профилю *эффективность/безопасность*, а также мощной доказательной базе благоприятного влияния препарата на прогноз кардиологических больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Олейникова Г.Л. Некоторые аспекты применения бисопролола при сердечно-сосудистой патологии. *Русский медицинский журнал*, 2009. 17. 8: 614-616.
2. Максимов М.Л. Рациональный выбор  $\beta$ -адреноблокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности. *РФЖ*, 2007. 1.
3. Helfand M, Peterson K, Christensen V, Dana T, Thakurta S. *Jrdrug Class Review: Beta Adrenergic Blockers: Final Report Update 4* [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2009. Jul.
4. Benfield P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs*, 1986. 31(5): 376-429.
5. Johnsson G, Jordo L, Lundborg P, et al. Plasma levels and pharmacological effects of metoprolol administered as controlled release (durules) and ordinary tablets in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1980. 18(7): 292-97.
6. Махатова А.Р., Бейсенбаева А.К., Дюсупова З.Б. Применение  $\beta$ -блокатора эгиллока в условиях экстренной помощи. *Вестник современной клинической медицины*, 2010. Приложение 1, том 3.
7. Подзолков В.И., Исайкина О.Ю., Самойленко В.В., Маколкин В.И. Клиническая эффективность бета-адреноблокатора метопролола у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*, 2000. 4.
8. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension: morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension*, 1991. 17: 579-88.
9. Терещенко С.Н., Косицина И.В., Джаиани Н.А. Все ли мы знаем об особенностях метопролола в лечении ишемической болезни сердца? *Кардиология*, 2005. 45(4): 98-101.
10. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol versus verapamil in patients with stable angina pectoris. The angina prognosis study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J*, 1996. 17: 776-89.
11. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*, 1999. 26. 281(20): 1927-36.
12. Tijssen JG, Lubsen J. Early treatment of unstable angina with nifedipine and metoprolol—the HINT trial. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1988. 12. Suppl 1:S71-7.
13. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*, 1985. 6(3): 199-226.
14. Herlitz J, Waagstein F, Lindqvist J, Swedberg K, Hjalmarson A. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (a subgroup analysis of the Göteborg Metoprolol Trial). *Am J Cardiol*, 1997. 13. 80(9B): 40J-44J.
15. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, Willerson JT, Knatterud GL, Forman S, Passamani E, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*, 1991. 83(2): 422-37.
16. Coletta C, Ricci R, Ceci V, Seccareccia F, Rulli F, Mazzuca V, Putini RL, Salustri A, Bottero G, Pasquale M. Effects of early treatment with captopril and metoprolol singly or together on six-month mortality and morbidity after acute myocardial infarction. Results of the RIMA (Rimodellamento Infarto Miocardico Acuto) study. The RIMA researchers. *G Ital Cardiol*, 1999. 29(2): 115-24.
17. Olsson G, Rehnqvist N, Sjögren A, Erhardt L, Lundman T. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*, 1985. 5(6): 1428-37.
18. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, Pizarro G, Fernández-Friera L, Mateos A, Fernández-Ortiz A, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*, 2013. 1. 128(14): 1495-503.
19. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC). Trial Study Group. *Lancet*, 1993. 11. 342(8885): 1441-6.
20. Fisher ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL, Patten RD, Bennett SK, Hamilton BP. Beneficial effects of metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 15. 23(4): 943-50.
21. Waagstein F, Strömblad O, Andersson B, Böhm M, Darius M, Delius W, Goss F, Osterziel KJ, Sigmund M, Trenkwalder SP, Wahlqvist I. Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 2003. 5(5): 679-91.
22. Grüner Sveälv B, Täng MS, Waagstein F, Andersson B. Pronounced improvement in systolic and diastolic ventricular long axis function after treatment with metoprolol. *European Journal of Heart*, 2007. 9, Issue 6-7: 678-683.
23. Шубик Ю.В., Медведев М.М., Ривин А.Е., Кучумов В.С. Контроль частоты сердечных сокращений и коррекция психоэмоционального статуса больных с персистирующей фибрилляцией предсердий: влияние на качество жизни. *Вестн арумтол*, 2003.
24. James J DiNicolantonio, Hassan Fares, Asfandyar K Niazi, Saurav Chatterjee, Fabrizio D'Ascenzo, Enrico Cerrato, Giuseppe Biondi-Zoccai, Carl J Lavie, David S Bell, and James H O'Keefe.  $\beta$ -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. *Open Heart*, 2015. 2(1).
25. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax*, 2008. 63(4): 301-5. Epub 2007 Oct 19.
26. Angeloni E, Melina G, Roscitano A, Refice S, Capuano F, Lechiancole A, Comito C, Benedetto U, Sinatra R.  $\beta$ -Blockers improve survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2013. 95(2): 525-31. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.080. Epub 2012 Oct 4.
27. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messeri FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004. 10. 292(18): 2227-36.
28. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Шилова Е.В. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Исследование КАМЕЛИЯ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2009. 2. том 5.

Н.В. ВАХНИНА, к.м.н., Е.Ю. КАЛИМЕЕВА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ В СОСТАВЕ НООТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

## ПРИ АСТЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

В статье обсуждается роль комплексных витаминных препаратов в составе ноотропной терапии, лечении гиповитаминозов, неврологических расстройств, а также в поддержании нормального функционального состояния человека на фоне повышенных нагрузок.

### Ключевые слова:

*астения, астенический синдром  
гиповитаминоз  
полиневропатия  
ноотропные препараты  
витаминно-минеральные комплексы  
Берокка*

Астенические состояния, по данным различных исследователей, отмечаются в той или иной степени у 10–45% в популяции [1, 2]. Астенический синдром распространен во всех социальных слоях общества и среди всех возрастных групп [3]. Астенические проявления влияют на физические и интеллектуальные способности человека, отражаются на его личной и социальной активности, снижают качество жизни, являются почвой для формирования различных заболеваний, снижают устойчивость к различным экзогенным воздействиям. Поэтому проблема астенических состояний и разработка подходов к их терапии являются важной медико-социальной задачей.

Основными симптомами астении являются утомляемость, истощаемость, расстройства сна, также могут отмечаться: раздражительная слабость, гиперестезия, вегетативные нарушения. Необходимо отметить отличия физиологической утомляемости (донозологическая астения) от астенического состояния. «Обычная» утомляемость возникает как результат интенсивной и длительной мобилизации организма, быстро возникает и восстанавливается после отдыха, не нуждается в медицинской помощи. Донозологическая астения в литературе может обозначаться терминами: информационный невроз, синдром менеджера, «белых воротничков», руководящих кадров, а также отмечается при смене часовых поясов, у спортсменов [2, 4]. Астения – это патологическое состояние, которое появляется постепенно вне связи с необходимостью мобилизации организма, длится месяцы и годы, не восстанавливается после отдыха и нуждается в медицинской помощи [1, 2]. Выделяют два клинических варианта асте-

нии: гиперстеническую, которая характеризуется повышенной восприимчивостью в норме нейтральных внешних раздражителей (звуков, света и др.), возбудимостью, раздражительностью, нарушениями сна; и гипостеническую, при которой отмечается снижение порога возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам, вялостью, слабостью, дневной сонливостью [1, 2]. Единой классификации астенических состояний на настоящий момент не разработано. Выделяют органическую (вторичную) и реактивную астению. Вторичная астения развивается на текущих и часто хронических неврологических, соматических, инфекционных, эндокринологических и других заболеваний и составляет около 45% [1–3]. Реактивная астения развивается у исходно здоровых людей при различных воздействиях, вызывающих дезадаптацию (после перенесенных инфекций, соматических заболеваний, тяжелых операций, родов), а также у спортсменов и студентов в период интенсивных нагрузок (умственных, физических), у людей, чья работа требует постоянного напряжения внимания и его переключения в условиях повышенной ответственности, при суточном графике работы [3]. Такая астения характеризуется прежде всего обратимостью, т. е. возникает вследствие ограниченных во времени или курабельных патологических состояний [1].

Лечение астенического синдрома должно включать следующие компоненты: 1) этиопатогенетический; 2) общеукрепляющий и иммунокорректирующий; 3) симптоматический.

При вторичных астениях основным направлением терапии является устранение основного заболевания. В случаях реактивных астенических состояний необходима коррекция жизненного стереотипа пациента, нормализация режима труда и отдыха, сна, дозированные физические, водные процедуры, иглорефлексотерапия, цвето- и ароматерапия. При лечении психогенных астений используются психотерапевтические методики и психофармакотерапия (антидепрессанты, транквилизаторы и нейролептики) [3].

Лечение любого астенического синдрома независимо от его этиологии также требует назначения неспецифической общеукрепляющей терапии. Оправданно назначение ноотропных препаратов, а также витаминов, макро- и микроэлементов, обладающих активирующим действием.

Возможно сочетание нескольких препаратов с различными механизмами действия для достижения большего эффекта.

К группе ноотропных препаратов, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, относят лекарственные средства, способные оказывать прямое активизирующее влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям [5]. О чрезвычайной важности этих препаратов свидетельствуют данные о широком распространении их применения. Ноотропные препараты призваны улучшать когнитивные (познавательные) функции как у пациентов, страдающих различными заболеваниями головного мозга, так и у здоровых людей. При этом они не вызывают психомоторного возбуждения, истощения функциональных возможностей организма, привыкания. К ноотропам относят различные группы препаратов: производные пирролидона (пирацетам), производные диафенил пирролидона (фенотропил), производные диметиламиноэтанола (предшественники ацетилхолина), производные пиридоксина, производные и аналоги ГАМК (пикамилон, аминалон, фенибут), препараты гинкго билоба, нейропептиды (семакс), аминокислоты (глицин), витаминоподобные вещества (идебенон), полипептиды (кортексин), корректоры нарушений мозгового кровообращения (ницерголин, винпоцетин, нафтидрофурил, ксантинола никотинат), общетонизирующие средства и адаптогены (янтарная кислота, мелатонин, лецитин, экстракт женьшеня), антиоксиданты (Мексидол) [5].

Роль витаминов в нормальном функционировании человеческого организма сложно переоценить. Они являются кофакторами множества ферментативных процессов и поддерживают нормальный метаболизм клеток организма. К недостатку тех или иных витаминов могут привести особенности внешней среды, кулинарные пристрастия, заболевания желудочно-кишечного тракта, приводящие к нарушению всасывания витаминов, а также стрессы, повышенная физическая и интеллектуальная нагрузка, недосыпание, алкоголизм и др.

Выделяют жирорастворимые витамины (А, D, E, K) и водорастворимые (витамины группы В и витамин С, фолиевая кислота). При недостатке какого-либо из витаминов (гиповитаминозе) развиваются различные патологические состояния. Например, при недостатке витамина А развивается сухость кожных покровов и снижение зрения в сумерках (куриная слепота), при недостатке витамина D может нарушаться минерализация костей, особенно в детском возрасте (рахит). Недостаток витамина К опасен развитием гипотромбинемии и, как следствие, снижением свертывающей способности крови. Витамин Е обладает выраженными антиоксидантными свойствами (главный пищевой антиоксидант), улучшает трофику клеток и укрепляет стенки кровеносных сосудов, предотвращает образование тромбов и способствует их рассасыванию. Его дефицит может приводить к дисфункции задних рогов спинного мозга, нарушениям походки, мышечной гипотонии, парезу глазодвигательных мышц и др. [6, 7].

Витамин С является наиболее распространенным биологическим антиоксидантом и играет важную роль в инак-

тивации свободных радикалов, увеличивает абсорбцию железа в тонком кишечнике, оказывает влияние на метаболизм фолиевой кислоты, углеводный обмен, функцию лейкоцитов, стимулирует образование соединительной ткани, костной ткани, нормализует проницаемость капилляров и поддерживает иммунологическую реактивность организма (стимулирует синтез эндогенного интерферона).

Витамин С и витамины группы В (см. ниже) обладают выраженным противоастеническим действием.

Витамины группы В участвуют во многих метаболических реакциях. Например, кобаламин (В12) совместно с фолиевой кислотой участвует в гемопоэзе, работе свертывающей системы крови, а при его недостатке может развиваться не только полиневропатия, мегалобластная анемия, но и тяжелые поражения центральной нервной системы (фуникулярный миелоз, энцефалопатия вплоть до деменции) [8]. Фолиевая кислота необходима для роста и развития кровеносной и иммунной систем, а также для процессов репликации ДНК.

Тиамин (В1), локализующийся в мембранах нервных клеток, оказывает существенное влияние на процессы регенерации поврежденных нервных волокон, а также участвует в обеспечении энергетических процессов в нервных клетках, нормальной функции аксоплазматического тока. Пиридоксин (В6) поддерживает синтез транспортных белков в осевых цилиндрах, кроме того, в последние годы доказано, что витамин В6 имеет антиоксидантное действие [9].

***Лечение любого астенического синдрома независимо от его этиологии также требует назначения неспецифической общеукрепляющей терапии***

Витамины группы В назначают при дефиците питания, злоупотреблении алкоголем, синдроме мальабсорбции. Комплексы витаминов группы В также часто используют и для стимуляции естественных механизмов восстановления функции нервных тканей при полиневропатиях различного происхождения, для лечения болевых синдромов [10, 11].

В последние годы активно изучается возможность применения витаминов группы В при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Дефицит витаминов В6, В12 и В9, возникающий в результате особенностей диеты и нарушения абсорбции, считают одним из основных факторов развития гипергомоцистеинемии, которая, в свою очередь, является фактором риска целого ряда патологических состояний (атеросклероза, тромбозов, сосудистых заболеваний головного мозга, болезни Альцгеймера), увеличивает эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс [10, 12–15]. Показано, что использование препаратов витаминов группы В позволяет уменьшить содержание гомоцистеина в крови [10, 15, 16].

В общей популяции населения недостаток витаминов группы В выявляется достаточно часто, особенно в развивающихся странах. Проведенные исследования показали,

что в развитых странах это также совсем не редкость. Так, в США и Англии недостаток витамина В12 отмечается у 6% населения, преимущественно в старших возрастных группах [17]. Дефицит тиамин и токсическое действие этанола играют большую роль в развитии алкогольной полиневропатии, которая в России является одной из самых распространенных форм генерализованного поражения периферических нервов и встречается у 10% лиц 40–70 лет, страдающих алкоголизмом [10, 18]. Алкогольная полиневропатия начинается с дистальных отделов нижних конечностей, затем, по мере прогрессирования процесса, могут вовлекаться проксимальные отделы ног и дистальные отделы рук [19, 20]. Причиной формирования алкогольной полиневропатии могут являться как прямое токсическое действие этанола и его метаболитов (ацетальдегида), так и недостаток поступления в организм тиамин, в т. ч. связанный не только с плохим питанием больных алкоголизмом, но и наличием синдрома нарушения всасывания [21, 22]. У больных алкоголизмом имеется повышенный риск недостаточного обеспечения всеми витаминами группы В [10, 23]. Известно также положительное влияние тиамин на биохимические процессы метаболизма глюкозы благодаря активации фермента транскетолазы в терапии диабетической полиневропатии.

Помимо витаминов, многие минералы, в т. ч. цинк, магний и кальций, также являются важными компонентами клеточных структур и участниками ферментативных и нейромедиаторных процессов, имеют важное значение для адекватного функционирования центральной нервной системы. Кальций принимает участие во многих физиологических процессах, ферментных системах и передаче нервного импульса в комплексе с магнием и витамином В6.

Магний участвует в различных реакциях, включая синтез белков, метаболизм жирных кислот и нуклеиновых кислот, реакциях окислительного фосфорилирования. Магний имеет антиоксидантные свойства, а также участвует в поддержании нормального функционирования миокардиоцитов и регулирует сократительную функцию миокарда [6, 7]. К дефициту магния приводит не только недостаточное потребление этого макроэлемента с пищей, но и недостаточная инсоляция, прием некоторых лекарственных средств (кортикостероиды, аминогликозиды, диуретики), повышенная потребность в нем. Потребность в Mg возрастает при увеличении физической и интеллектуальной нагрузки, при стрессе и в других ситуациях. Основными проявлениями дефицита магния являются повышение артериального давления, склонность к тромбообразованию, нарушения ритма сердца, пищевода, апноэ, бронхоспазм, тремор, хореоподобные движения, атаксия, судороги скелетной и гладкой мускулатуры, головные боли и др.

Цинк – микроэлемент, обладающий свойствами адаптогена, антиоксиданта, нейропротектора и иммуномодулятора, он в качестве катализатора активирует более чем 200 ферментов и является компонентом многих белков, гормонов, нейропептидов, гормональных рецепторов, а также непосредственно участвует в синтезе коэнзимов, производных витамина В6. Среди симптомов цинковой

недостаточности отмечаются нарушения поведения, фотофобия, ночная слепота, гипогевзия, интенционный тремор, нистагм, дизартрия, эмоциональная лабильность, нарушение способности к концентрации внимания и др. [6, 7, 24].

Большинство витаминов в организме не синтезируется и должно попадать в организм с пищей, что может быть сложной задачей для современного человека, поэтому важную роль в поддержании нормального количества витаминов в организме играют витаминные лекарственные препараты. Нужно помнить также то, что водорастворимые витамины не накапливаются в организме, и при состояниях, сопровождающихся повышенной потребностью в витаминах и минералах, стандартное количество витаминов, поступающих с пищей, может оказаться недостаточным. Водорастворимые препараты различных витаминов могут использоваться в виде монотерапии, что определяется ролью этого витамина в патогенезе конкретного заболевания. При большинстве заболеваний целесообразно применение не одного витамина, а их комплекса. В этом случае один витамин имеет патогенетическое действие и с другими витаминами оказывает неспецифическое положительное действие на функциональное состояние структур нервной системы. Учитывая большое количество важных витаминов и минералов, целесообразно их объединять в комплексные лекарственные формы для удобного их приема в качестве профилактики и лечения гиповитаминозов и различных патологических состояний. Не любые витамины и минералы можно сочетать между собой без потери полезных свойств. Существует множество доказательств из эпидемиологических исследований, которые ясно указывают на влияние микронутриентов на психологический профиль. В исследовании 1995 г. отмечено субъективное улучшение настроения, самочувствия, а также показателей по психологическим шкалам при приеме мультивитаминов в течение 12 мес. [25].

Одним из хорошо изученных витаминно-минеральных комплексов является препарат Берокка. Препарат выпускается в двух вариантах: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и шипучие растворимые таблетки. Состав таблеток Берокка, покрытых оболочкой, для приема внутрь включает следующие витамины и минералы: В1 – 15 мг, В2 – 15 мг, В6 – 10 мг, В12 – 0,01 мг, В3 – 50 мг, В5 – 23 мг, биотин – 0,15 мг, фолиевая кислота – 0,4 мг, витамин С – 500 мг, кальций – 100 мг, магний – 100 мг, цинк – 10 мг и вспомогательные вещества. Состав шипучих таблеток аналогичен (магний содержится в форме других соединений) [26].

Показания к применению препарата включают дефицит или состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в витаминах группы В, витамина С и цинка (при повышенных физических нагрузках, в период длительного нервного перенапряжения и стрессов; при неполноценном и несбалансированном питании (ограничивающие диеты); при хроническом алкоголизме [26].

К противопоказаниям к применению относят повышенную чувствительность к компонентам препарата, гиперкальциемию, гипермагниемию, мочекаменную болезнь, гемохроматоз, гипероксалурию, нарушение функции почек, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидроге-

# Берокка Плюс



## Для тех, кто собран, продуктивен, успешен!

- Улучшает память, внимание и скорость обработки информации<sup>1,2</sup>
- Помогает реагировать, думать и действовать быстрее<sup>1,3</sup>
- Повышает устойчивость к стрессам<sup>3,4</sup>



Формула  
клинически  
проверена!



L.RU.CC.08.2014.0478

#### Показания к применению препарата БЕРОККА® ПЛЮС

— дефицит или состояние, сопровождающееся повышенной потребностью в витаминных группах В, витамине С и цинке.

Препарат применяется при состояниях, сопровождающихся дефицитом или увеличением потребности в витаминах:

- при повышенных физических нагрузках
- в период длительного нервного перенапряжения и стрессов
- при неполноценном и несбалансированном питании (диеты)
- у пожилых людей

— при хроническом алкоголизме

— никотиновой зависимости (у курящих)

— при применении пероральных контрацептивов у женщин

Водорастворимые витамины не накапливаются в организме, поэтому, при состояниях, сопровождающихся повышенной потребностью в витаминах и минералах, количество витаминов, поступающих с пищей, может оказаться недостаточным.

Способ применения. По 1 таблетке в день, 30 дней.

Применение препарата БЕРОККА® ПЛЮС при беременности и лактации. Препарат Берокка® Плюс не предназначен для применения у беременных или кормящих женщин. Данных о безопасности препарата при применении его в период лактации нет. **Особые указания. Можно принимать пациентам с сахарным диабетом. Берокка® Плюс не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению движущимися механизмами. Передозировка.** Симптомы передозировки могут включать желудочно-кишечные расстройства, такие как диарея и ощущение дискомфорта в области желудка. Чрезмерный прием витамина В<sub>6</sub> (более 20 таблеток в сутки и в течение нескольких месяцев) может привести к симптомам неиритации. В случае передозировки следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу. **Фармакологическое действие.** Комбинированный препарат, фармакологическое действие которого обусловлено входящими в его состав комплексом витаминов и микроэлементами.

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

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

3 - Спиричев В.Б. Что могут витамины? АСГ-Пресс 2013

4 - Carroll D, Ring C, Suter M, Willemsen G. Эффект пероральных мультивитаминных в комбинации с кальцием, магнием и цинком на психологическое благополучие здоровых добровольцев: двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование. Psychopharmacol 2000

\* Действие препарата Берокка® Плюс обусловлено входящими в его состав комплексом витаминов и микроэлементов

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

Информация для медицинских и фармацевтических работников

назы, детский возраст до 15 лет. С осторожностью назначают при атрофическом гастрите, заболеваниях кишечника, поджелудочной железы, при синдроме недостаточности всасывания витамина В12 или врожденном дефиците внутреннего фактора Кастла [26].

Эффективность препарата Берокка подтверждена в нескольких клинических исследованиях. В одном из них сравнивалась эффективность приема препарата Берокка в течение 33 дней по 1 таблетке в сравнении с плацебо [27]. В исследование были включены 210 здоровых мужчин в возрасте 30–55 лет, которые были рандомизированы на 2 группы (получающие витамины или плацебо). В результате через 33 дня приема отмечена тенденция к улучшению настроения, уменьшению субъективной оценки собственного стресса, более быстрому и правильному выполнению некоторых тестовых заданий в группе получавших препарат по сравнению с плацебо. Значимых побочных эффектов не отмечено.

Как отмечено в одном из исследований (Румыния), в течение 30 дней в двух группах пациенты принимали Берокку: подростки с поведенческими расстройствами и беременные женщины с жалобами на парестезии, раздражительность, бессонницу. В результате отмечались уменьшение жалоб, увеличение в плазме концентрации  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ , а также динамика ЭМГ и ЭЭГ [28].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в Африке приняли участие 300 пациентов с высоким уровнем стресса (151 в группе приема препарата и 149 в группе плацебо) [29]. Прием препарата продолжался 30 дней. В обеих группах отмечалось улучшение

оцениваемых показателей, но достоверно более выраженное в группе приема препарата. Анализ подгрупп по возрасту (18–44 лет и 45–65), полу и этнической принадлежности не показал каких-либо различий.

В немецком исследовании принимали участие 80 здоровых мужчин, одна группа принимала Берокку, а другая – плацебо в течение 28 дней. После лечения отмечалось снижение уровня тревожности и субъективного стресса у лиц, принимавших препарат, в сравнении с принимавшими плацебо [30].

Таким образом, витаминно-минеральные комплексы обладают широкими возможностями применения как у больных с классическими клиническими проявлениями гиповитаминозов, так и при повышенной потребности организма в витаминах (увеличение физической и интеллектуальной нагрузки, стрессы, астенические состояния и др.). Сочетание нескольких активных веществ в одном препарате обладает существенными преимуществами по сравнению с монотерапией: усиленный эффект, удобство приема в одной таблетке. Витаминно-минеральный комплекс Берокка доказал свою эффективность и хорошую переносимость в клинических исследованиях и отличается удобством применения благодаря наличию двух лекарственных форм – в виде таблеток, покрытых оболочкой, и шипучих растворимых таблеток. При астенических состояниях прием ноотропных препаратов можно дополнять назначением витаминно-минерального комплекса Берокка, который имеет ту же направленность, но иные механизмы действия. И как следствие, можно ожидать лучшие результаты от такой комплексной терапии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Путилина М.В. Астенические расстройства в общемедицинской практике. *Нервные болезни*, 2013. 4: 26–33.
2. Воробьева О.В. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия. *РМЖ*, 2009. 20: 1330–1334.
3. Федотова А.В. Современные подходы к терапии астенических состояний различной этиологии. *Российские аптеки*, 2003. 12.
4. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 1991. 655 с.
5. Котова О.В. Ноотропные препараты в современной медицине. *РМЖ*, 2011. 29: 1816–20.
6. Нутриенты, условные нутриенты и антинутриенты в нейродетологии детского возраста (Справочник). Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия. 2013; 188 с.
7. Студеникин В.М. Витаминно-минеральный комплекс для профилактики атеросклероза и инсульта. *Лечащий врач*, 2014. 02.
8. Морозова Т.Е., Дурнецова О.С. Витамины группы В в клинической практике. *Медицинский совет*, 2014. 18: 72–77.
9. Mooney S, Leuendorf JE, Hendrickson C et al. Vitamin B6: a long known compound of surprising complexity. *Molecules*, 2009. 14 (1): 329–351.
10. Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А., Строков И.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. *РМЖ*, 2009. 17(11): 776–83.
11. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? *РМЖ*, 2008. 16: 35–9.
12. Clarke R, Birks J, Nexo E et al. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr.*, 2007. 86 (5): 1384–1391.
13. Van Dam F, Van Gool WA. Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: a systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.*, 2009. 48 (3): 425–430.
14. Fisher M, Lees K. Nutrition and stroke prevention. *Stroke*, 2006. 37: 2430–2435.
15. Андрианова М.Ю., Ройтман Е.В., Исаева А.М. Патогенетическое и клиническое обоснование комплексной профилактики гипергомоцистеинемии. *Архив внутренней медицины*, 2014. 4: 32–38.
16. Flicker L, Vasikaran S, Acres JM et al. Efficacy of B vitamins in lowering homocysteine in older men. *Stroke*, 2006. 37: 547–549.
17. Allen LH. How common is vitamin B12 deficiency. *Am J Clin Nutr.*, 2009. 89 (2): 693S–696S.
18. Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E et al. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subject. *J Periph Nerv Sys*, 2005. 10: 375–8.
19. Ammendola A, Tata MR, Aurilio C et al. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol and Alcoholism*, 2001. 36: 271–275.
20. Старчина Ю.А. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2009. 2. 1: 84–87.
21. Ryle PR, Thompson AD. Nutrition and vitamins in alcoholism. *Contemp Issues Clinic Biochem*, 1984. 188–224.
22. Schmidt J. Wirksamkeit von benfotiamin bei diabetischer neuropathie – breite anwendungsbeobachtung unterstreicht praxisbenefit. *Der Kassenarzt, Helt*, 2002. 14/15: 40–43.
23. Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *J Americ Medic Assoc*, 2002. 287: 3116–3126.
24. Физиологическая роль цинка и коррекция его содержания в организме (Малая энциклопедия цинка). Справочно-информационное издание для врачей. М., 2008. 26 с.
25. Benton D, Fordy J, Haller J. The impact of long-term vitamin supplementation on cognitive functioning. *Psychopharmacology*, 1995. 117: 298–305.
26. Инструкция по применению препарата Берокка® Плюс: таблетки (Регистрационный номер: ЛС-001948), таблетки покрытые пленочной оболочкой (Регистрационный номер: ЛС-001921). Данная версия инструкции действует с 25.05.2014 г.
27. Kennedy DO, Veasey R, Watson A, Dodd F, Jones E, Maggini S, Haskell CF. Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males. *Psychopharmacology (Berl)*, 2010. 211(1): 55–68.
28. Stratone A, Stratone C, Chiruță R, Zaharia D, Cărunțu L, Diaconu M, Stefanu O, Topoliceanu F. Ionic calcium and magnesium from pharmaceutical product BEROCCA effects on neuromuscular excitability. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2005. 109(1): 200–5. Romanian.
29. Schlebusch L, Bosch BA, Polglase G, Kleinschmidt I, Pillay BJ, Cassimjee MH. A double-blind, placebo-controlled, double-centre study of the effects of an oral multivitamin-mineral combination on stress. *S Afr Med J*, 2000. 90(12): 1216–23.
30. Carroll D, Ring C, Suter M, Willemsen G. The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: a double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000. 150(2): 220–5.

С.В. РЯЗАНЦЕВ, д.м.н., профессор, О.И. КОНОПЛЕВ, д.м.н., профессор, А.А. КРИВОПАЛОВ, к.м.н., В.А. ШАТАЛОВ  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России

# МУКОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РИНОСИНУСИТОВ

## С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ КАРБОЦИСТЕИНА ЛИЗИНОВОЙ СОЛИ

Риносинуситы – одна из самых распространенных инфекций верхних дыхательных путей, поражающая каждого восьмого пациента среди взрослого населения в год [1]. Несмотря на относительно низкую частоту осложненных форм синуситов (3%) [2], внедрение в медицинскую практику широкого спектра антибактериальных препаратов, техническую возможность точной визуализации поражений, уровни осложнений и летальности среди этих пациентов остаются высокими – от 5 до 40% [3]. Большинство случаев летальных исходов определяется поздней диагностикой заболевания и неадекватным лечением [4, 5]. Это определяет актуальность скорейшей диагностики и выбора правильной тактики лечения. Определенное место в терапии первой линии риносинуситов занимают мукоорегулирующие средства, в особенности лизиновая соль карбоцистеина.

### Ключевые слова:

острый риносинусит,  
карбоцистеина лизиновая соль

**О**стрый риносинусит у взрослых – воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующийся двумя и более симптомами, такими как затруднение носового дыхания/заложенность носа, выделения из носа (наружу, в носоглотку), боль/давление в области лица, снижение/потеря обоняния, длительностью менее 12 нед. с полным исчезновением симптомов после выздоровления [6]. Также следует выделить эндоскопические признаки: наличие полипов носа, слизисто-гнойных выделений преимущественно из среднего носового хода, отек/набухание слизистой оболочки носа. С точки зрения тактики лечения и оценки риска осложнений необходимо различать вирусные и бактериальные острые риносинуситы [7].

Острый вирусный риносинусит – риносинусит, причиной возникновения которого является вирусная инфекция; симптомы заболевания представлены в течение менее 10 дней и не прогрессируют [6].

Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) – риносинусит, причиной возникновения которого является бактериальная инфекция; симптомы заболевания сохраняются в течение 10 дней и более, или наблюдается прогрессирование клинических проявлений в течение 10 дней [7].

Факторы риска развития ОБРС:

1. Наличие аллергического ринита, бронхиальной астмы, гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте.
2. Курение.
3. Сахарный диабет.
4. Хроническая обструктивная болезнь легких.
5. Иммунодефицит (в особенности ВИЧ-инфекция).
6. Предшествующая вирусная респираторная инфекция [8].

Наиболее частые возбудители острых риносинуситов – аэробы: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*; анаэробы: *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.* [9].

Развитию воспаления слизистой оболочки околоносовых пазух способствуют условия как общего, так и местного характера. К общим условиям относят состояние индивидуальной реактивности, конституционные предпосылки, иммунные силы организма, а также различные неблагоприятные факторы внешней среды [10]. Наиболее часто среди местных факторов воспалению в пазухах способствуют те, при которых нарушается дренажная функция выводных отверстий околоносовых пазух, их вентиляция и, конечно же, мукоцилиарный клиренс – главная функция слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [11]. К патофизиологическим факторам, способствующим прогрессированию воспалительного процесса в околоносовых пазухах, можно отнести: расстройство функции желез слизистой оболочки носа, приводящее к избыточному скоплению или недостатку секрета; изменение направления струи вдыхаемого и выдыхаемого воздуха в полости носа, приводящее к нарушению газообмена в околоносовых пазухах; угнетение функции мерцательного эпителия слизистой оболочки. Таким образом, отек слизистой оболочки околоносовых пазух, вызванный воспалительными или аллергическими причинами [12], способствует довольно быстрому блокированию сообщения околоносовых пазух с внешней средой [13]. Условием для возникновения риносинусита является, прежде всего, закрытие естественных соустьев околоносовых пазух вследствие воспаления. Возникает застой секрета слизистых желез, изменение pH и, как следствие, нарушение обмена веществ в слизистой оболочке, расстройство функции мерцательного эпителия; возможна активация условно-патогенной микрофлоры. Это ведет к ухудшению

мукоцилиарного клиренса, изменению количественных и качественных характеристик носового секрета, а также нарушению дренажа околоносовых пазух и барабанной полости, что, помимо застойных явлений, создает условия для вторичного бактериального воспаления [14].

При остром воспалении преобладают экссудативные процессы, на ранних стадиях экссудат серозный, затем слизисто-серозный, а при присоединении бактериальной инфекции становится гнойным, с большим количеством лейкоцитов и детрита. Кровеносные сосуды расширяются, повышается проницаемость капилляров, и развивается отек слизистой оболочки.

Острые синуситы – это не только локальное поражение, но и заболевание всего организма с реакцией многих органов и систем. Происходит нарушение аэродинамики вдыхаемого воздуха и носового цикла, которое, в свою очередь, ведет к снижению газообмена на 60% [15].

Проявлениями общей реакции на воспаление околоносовых пазух, в частности, служит лихорадочное состояние и типичные изменения в крови (при острых и обострениях хронических синуситов), а также общее недомогание, слабость, головные боли. Так как эти симптомы сопровождают и другие очаговые инфекции, то в диагностике синуситов первостепенное значение приобретают местные проявления воспаления. Наиболее частыми жалобами при воспалении околоносовых пазух являются головные боли, затруднение носового дыхания вплоть до его выключения, патологические выделения из носа и носоглотки, расстройство обоняния [16].

Одним из ведущих симптомов острых и обострения хронических синуситов являются головные боли. Возникновение их можно объяснить анатомической близостью околоносовых пазух к полости черепа, наличием широких связей между сосудистой, лимфатической и нервной системами полости носа, околоносовых пазух и мозговых оболочек и, как следствие, воздействием воспалительного процесса на оболочки мозга.

Как уже было сказано, ключевым моментом в патогенезе острых синуситов является блокада соустьев околоносовых пазух вследствие отека слизистой оболочки. Поэтому одним из основных направлений симптоматической (а в некотором смысле и патогенетической) терапии острых синуситов является восстановление проходимости этих соустьев, т. н. «разгрузочная терапия». Восстановление нормальной аэрации пазух позволит компенсировать неблагоприятное патогенетическое действие гипоксии и обеспечить дренажную функцию околоносовых пазух через естественные соустья.

Проблема эффективной патогенетической терапии острых риносинуситов до настоящего времени остается до конца нерешенной. Разнообразие схем терапии свидетельствует об отсутствии единого мнения об эффективности препаратов, применяемых для лечения воспалительных заболеваний околоносовых пазух [16].

В рекомендациях EPOS-2007 и EPOS-2012 главным направлением в лечении синуситов остается топическая эндоназальная кортикостероидная терапия [17]. В силу выраженного противовоспалительного действия этих пре-

паратов, обуславливающего уменьшение отека, считается излишним назначение любой другой разгрузочной терапии.

В российских стандартах в лечении синуситов разгрузочная терапия сохраняет свой довольно значительный удельный вес, хотя в последние годы все шире стала внедряться топическая кортикостероидная терапия синуситов и в России.

Средствами, позволяющими резко уменьшить отек слизистой оболочки, выполняющей просвет соустьев околоносовых пазух, и тем самым на некоторое время восстановить их проходимость, являются деконгестанты. Они обладают быстрым клиническим эффектом: улучшением носового дыхания, обоняния, купированием ринореи, однако длительность применения топических вазоконстрикторов не должна превышать 3 дней. Длительное использование деконгестантов неизбежно приводит к развитию зависимости от этих препаратов, т. н. медикаментозного ринита, сопровождающегося изменениями слизистой носа как на микроскопическом уровне (метаплазия реснитчатого эпителия, гиперплазия желез, повышение проницаемости сосудов), так и макроскопическом: резкое увеличение размеров носовых раковин, сужение носовых ходов, синюшный цвет слизистой [18].

В Российской Федерации и странах бывшего СССР «золотым стандартом» в лечении острых гнойных риносинуситов до сих пор остается пункционное лечение. Говоря о пункции, мы главным образом имеем в виду пункцию верхнечелюстных пазух. Пункцию клеток решетчатого лабиринта из-за варибельности их анатомического строения мы считаем нецелесообразной, несмотря на имеющиеся публикации, пропагандирующие данный метод. Трепанопункции лобной пазухи производятся гораздо реже и только по строгим показаниям.

В странах Евросоюза и США в большей степени распространено назначение системных антибиотиков. Это связано с многими факторами, но в первую очередь с желанием избежать травмирования психики больного при неоднократных повторных пункциях, особенно если речь идет о ребенке. Немаловажное значение имеет и отсутствие одноразовых пункционных игл, особенно в условиях постоянных фобий заражения инфекциями, передающимися через кровь (ВИЧ-инфекция, гепатит В) [12]. Вопрос местной антибиотикотерапии синуситов является дискуссионным. Однозначно следует исключить практику введения в околоносовые пазухи растворов антибиотиков, предназначенных для внутримышечного или внутривенного введения. По своей фармакокинетике они не адаптированы для данных целей, к тому же крайне затруднен их режим дозирования. Основным противопоказанием является нарушение мукоцилиарного клиренса околоносовых пазух вследствие неблагоприятного действия больших доз антибиотика на мерцательный эпителий. При заполнении же пазух слизистым или слизисто-гнойным экссудатом контакт антибиотика с поверхностью слизистой оболочки становится невозможным [19].

Антибиотикорезистентность микроорганизмов – возбудителей инфекционного процесса в организме человека – является сегодня наиболее актуальной проблемой

современной медицинской науки, что подтверждается многочисленными мировыми, отечественными и собственными исследованиями [17]. Несмотря на научный прогресс и развитие фармацевтической промышленности, распространение заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) не только не снижается, а растет с 5–14% в 1997 г. и до 50–70% в 2010 г. [5].

В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по проблеме инфекционных заболеваний, опубликованном в марте 2012 г., отмечается, что нарастающая устойчивость микроорганизмов к большинству современных антибактериальных препаратов фактически означает «приближение конца эры той современной медицины, которая существовала последние 50 лет» [20]. При несвоевременной диагностике и неадекватной терапии любых риносинуситов возможны случаи развития риносинусогенных осложнений, таких как местные, орбитальные, внутричерепные и септические осложнения. Такие осложнения ведут к тяжелой сопутствующей патологии либо к летальному исходу [21].

Как известно, воспаление является нормальной реакцией слизистой оболочки околоносовых пазух, направленной на уничтожение вирусов и бактерий.

Основными компонентами воспаления являются:

- альтерация с выделением медиаторов;
- сосудистая реакция с экссудацией;
- пролиферация.

В результате фагоцитоза чужеродного микроорганизма макрофагом происходит его разрушение, сопровождающееся выделением свободных радикалов, и повреждение ими тканей. В ответ на это повреждение высвобождаются медиаторы воспаления, вызывающие, в свою очередь, пролиферацию лейкоцитов, активацию Т-лимфоцитов и дальнейшее прогрессирование воспаления. К основным медиаторам воспаления (а в настоящий момент их известно более 50) относят гистамин, простагландины, лейкотриены и цитокины. И простагландины, и лейкотриены являются конечным продуктом метаболизма фосфолипидов клеточной мембраны. На первом этапе под воздействием фосфолипазы А2 происходит метаболизм фосфолипидов клеточной мембраны до арахидоновой кислоты.

При запуске каскада воспалительной реакции большое значение в развитии ДВС-синдрома имеет агрегация клеток крови (сладж-синдром). В результате бездействия можно получить самые неприятные последствия, развивающиеся поэтапно: некроз, лизис тканей, внутричерепные и гнойно-септические осложнения.

Определенное место в терапии первой линии занимают мукоурегирующие средства, среди которых можно выделить лизиновую соль карбоцистеина (Флуифорт) [22].

Результаты многочисленных проведенных исследований дают все основания полагать, что современный мукоурегилятор (Флуифорт), назначаемый больным в сочетании со стандартной базисной терапией, способен оптимизировать течение риносинуситов за счет разжижения слизи и стимуляции ее выведения, снижения ее внутриклеточного образования, регидратации, изменения характера секреции [23].

Добавление лизина к молекуле карбоцистеина улучшает переносимость препарата, т. к. повышается его рН

# ФЛУИФОРТ<sup>®</sup>

Карбоцистеина лизиновая соль

## Улучшенный мукоРЕГУЛЯТОР при заболеваниях ЛОР-органов с преобладанием экссудативного компонента

- Блокирует секрецию слизи путем прямого влияния на бокаловидные клетки<sup>1</sup>
- Способствует эффективному отхождению секрета<sup>2</sup>
- Повышает эффективность антибактериальной и противовоспалительной терапии<sup>3</sup>
- Улучшенная молекула карбоцистеина повышает эффективность и безопасность лечения<sup>4</sup>



### В качестве мукоурегилятора при заболеваниях ЛОР-органов с гиперсекрецией при:

- остром и хроническом риносинусите;
- остром и хроническом экссудативном среднем отите;
- фарингите, ларингите, трахеите.



**СИРОП** – применяется 2-3 раза в сутки от 1 до 5 лет по 2,5 мл старше 5 лет – по 5 мл  
**ГРАНУЛЫ** – по 1 пакетику в день (с 16 лет)



Адрес представительства в Москве:  
115478, Каширское шоссе, 23, строение 5,  
3 этаж, помещ. VI, комн. 26  
Тел. (499) 503-96-53 www.cscrussia.info



На правах рекламы

1. Braga P.C. et al.//Respiration.-1990;57:353-358. 2. Bonci M. et al.//Minerva Med.-1992;83:3-7. 3. Sevieri G.//Br Med J.-1990;13:337-340. 4. Olivieri D.G & B.-1992; 2 (2): 27-33, 2- PC

и, следовательно, минимизируются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта. Лабораторные и клинические исследования продемонстрировали, что карбоцистеин обладает способностью усиливать синтез сиаломуцинов – важных структурных компонентов бронхиального секрета. Таким образом, карбоцистеин восстанавливает баланс между сиаломуцинами и фукомуцинами путем стимуляции внутриклеточного фермента сиалил-трансферазы, что приводит к улучшению вязкоэластичных свойств бронхиального секрета. Карбоцистеин не оказывает прямого влияния на структуру слизи в отличие от муколитических препаратов, например, таких как N-ацетилцистеин [24].

Фармакодинамика Флуифорта представлена активацией сиаловой трансферазы – фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов. Нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета, восстанавливает вязкость и эластичность слизи. Способствует регенерации слизистой оболочки, нормализует ее структуру, активизирует деятельность реснитчатого эпителия. Восстанавливает секрецию иммунологически активного IgA (специфическая защита) и количество сульфгидрильных групп компонентов слизи (неспецифическая защита), улучшает мукоцилиарный клиренс [25].

В ходе многочисленных исследований доказано, что практически у всех больных при приеме Флуифорта мокрота приобрела слизистый характер, придавая способность к улучшению реологических свойств мокроты и

восстановлению мукоцилиарного клиренса, а также антиоксидантный и противовоспалительный потенциал [26].

Обобщая вышеизложенное, хочется отметить, что препарат Флуифорт – противовоспалительное и противоотечное средство растительного происхождения – обладает также выраженным мукоактивным действием, хорошо переносится больными, о чем свидетельствует отсутствие каких бы то ни было побочных и нежелательных явлений. Учитывая это, рекомендуется включение препарата Флуифорт в стандартные протоколы лечения больных с заболеваниями полости носа, околоносовых пазух и среднего уха.

## ВЫВОДЫ

1. Флуифорт способствует универсальной коррекции секреторных нарушений во время воспалительных процессов в околоносовых пазухах: оказывает прямое воздействие на железистые клетки, нормализует количество и реологию секрета независимо от исходного патологического состояния, тем самым ускоряя мукоцилиарный транспорт.
2. Повышает эффективность антибактериальной терапии синуситов.
3. Совершенно не раздражает слизистую оболочку желудка за счет того, что лизин нейтрализует кислотность карбоцистеина.
4. Способствует быстрому избавлению от симптомов при любых видах риносинуситов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Рязанцев С.В., Шкабарова Е.В. Неаллергические риниты, или к вопросу о классификации и лечении ринитов. *Рос. оторинолар.*, 2008, 2: 124-127.
2. Brook I. Sinusitis. From microbiology to management. Washington. 2006. 491 p.
3. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.]. *Critical Care Med.*, 2012, 41(2): 580-637.
4. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps / W.J. Fokkens, V.J. Lund, J. Mullol [et al.]. *Rhinology*, 2004, 5(20): 1-139.
5. Sokol W. Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: results from the 1999–2000 respiratory surveillance program. *Am. J. Med.*, 2001, 111(9A): 19–24.
6. Intracranial abscesses secondary to nasal, sinus, and orbital infections in adults and children / Maniglia A.J., Goodwin W.J., Arnold J.E. [et al.]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 1989, 115: 1424-1429.
7. Кривопапов А.А., Тузилов Н.А. Характер внутричерепных осложнений при гнойно-воспалительной патологии ЛОР-органов на современном этапе. Материалы III Петербургского форума оториноларингологов России: тез. докл. СПб., 2014: 14-15.
8. Clinical practice guideline: Adult sinusitis. R.M. Rosenfeld, D. Andes, N. Bhattacharyya [et al.]. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2007, 137: 1-31.
9. Intracranial complications of acute frontal sinusitis / E.E. Lang, A.J. Curran, N. Patil [et al.]. *Clin Otolaryngol Allied Sci.*, 2001, 26: 452-457.
10. Hoffman HJ, Daly KA, Bainbridge KE, Casselbrant ML, Homoe P, Kvestad E, Kvaerner KJ, Vernacchio L. Panel 1: Epidemiology, natural history, and risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2013, 148: 4(1-25).
11. Brook I, MD, MSC, Microbiology and antimicrobial management of sinusitis 251-258.
12. Янов Ю.К., Кочеровец В.И., Рязанцев С.В. Стандарты лечения острых синуситов. *Российская оториноларингология*, 2006, 6: 86-91.
13. Мезенцева О.Ю., Беседин А.В., Воробьева А.А., Родионова В.М. Оценка эффективности местного лечения острого бактериального синусита. *Российская оториноларингология*, 2012, 3: 214-221.
14. Гарашенко Т.Н., Радциг Е.Ю. Мукорегулирующие препараты в лечении негнойных заболеваний среднего уха. *Лечащий врач*, 2000, 1: 19-23.
15. Lana L. Jackson, MD, Stilianos E. Kountakis, MD, PhD. Classification and Management of rhinosinusitis and Its Complications. *Otolaryngol Clin N Am*, 2005, 38: 1143–1153.
16. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW et al. Jr Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(9): 2770-4.
17. Веселов А.В., Козлов Р.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. *Клиническая и антимикробная химиотерапия*, 2006, 8: 18–32.
18. Кривопапов А.А., Вахрушев С.Г. Система специализированной оториноларингологической помощи в Красноярском крае. *Российская оториноларингология*, 2013, 4: 50-54.
19. Баранова А.А., Страчунский Л.С. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. *Клиническая и антимикробная химиотерапия*, 2007, 3: 200-210.
20. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации*. М.: «ИМА-ПРЕСС», 2009. 167с.
21. Кривопапов А.А., Артошкин С.А., Тузилов Н.А. Особенности риносинусогенных внутричерепных осложнений. *Рос. ринология*, 2014, 3: 4–11.
22. Braga P, Allegra L, Rampoldi C, Ornaghi A, Beghi G. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-llysine to patients with chronic bronchitis. *Respiration*, 1990, 57: 353-358.
23. Braga P, Scaglione F, Scarpazza G, Fraticelli G, Roviaro G, Varoli F, Mariani C, Falchi M, Fraschini F. Comparison between penetration of amoxicillin combined with carbicysteine and amoxicillin alone in bronchial secretions and pulmonary tissue. *Int J Clin Pharm Res*, 1985, 5: 331-340.
24. Moore RA, Commins D, Bates G, Phillips CJ. S-carboxymethylcysteine in the treatment of glue ear: quantitative systematic review. *BMC Fam Pract*, 2001, 2: 3.
25. Гарашенко Т.Н., Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю. Мукоактивные препараты в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваний среднего уха у детей. *Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов. Юбилейный сборник научных трудов*. М.: 2001, 144-151.
26. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2008, 371: 2013–2018.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

## «Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов объединяющий государственные реестры Белоруссии, Казахстана, Армении, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

### ➤ НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

## «Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фарм-субстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



**КЛИФАР**

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25  
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»  
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

И.В. ЛЕЩЕНКО, д.м.н., профессор, З.Д. БОБЫЛЕВА, д.м.н.  
Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

# МАКРОЛИДЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Успех антибиотикотерапии зависит от правильно выбранного антибиотика, своевременности его назначения, состояния макроорганизма (пациент) и микроорганизма (резистентность бактериального патогена к лекарственному препарату), биодоступности и биоэквивалентности. Последнее относится к генерическим препаратам, столь широко представленным на отечественном фармакологическом рынке.

## Ключевые слова:

внебольничные пневмонии  
антибактериальная терапия  
макролиды

Макролидные антибиотики занимают одно из ведущих мест в антибактериальной терапии внебольничных пневмоний (ВП) различной этиологии. По фармакокинетическим характеристикам макролиды относятся к тканевым антибиотикам. К особенностям фармакокинетики наиболее часто назначаемых при лечении ВП антибиотиков (бета-лактамов и макролидов) относится способность макролидов к большей концентрации в очаге инфекции, чем в плазме крови (табл. 1) [1].

Одним из широко представленных на фармакологическом рынке макролидных антибиотиков является азитромицин.

Доказано, что азитромицин может действовать не только бактериостатически, как и другие макролиды, но и, в отличие от антибиотиков этого класса, бактерицидно. Бактерицидный эффект достигается благодаря способности азитромицина создавать очень большие внутриклеточные концентрации на многие патогены, находящиеся внутри клеток [2]. Уже в первые сутки приема азитромицин создает концентрации в очаге инфекции, преимущественно в альвеолярных макрофагах, многократно превышающие минимальную подавляющую концентрацию (МПК) (рис. 1, 2) [3].

Особенностью азитромицина является способность создавать не только высокие концентрации в очаге инфекции, но и обеспечивать концентрацию препарата, в несколько раз превышающую МПК после 3-дневного приема в течение 7 дней, что практически соответствует 10-дневной антибактериальной терапии [4].

Азитромицин проявляет постантибиотический эффект и постантибиотический суб-МПК, т. е. влияние на микроорганизмы после воздействия субингибирующих концентраций антибиотика не только против *Streptococcus pneumoniae*, но и в отношении *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*. Азитромицин является единственным макролидом с природной активностью в отношении *Haemophilus Influenzae*, а по продолжительности постантибиотического эффекта у

*Haemophilus Influenzae* и *Legionella pneumophila* он превосходит кларитромицин [5].

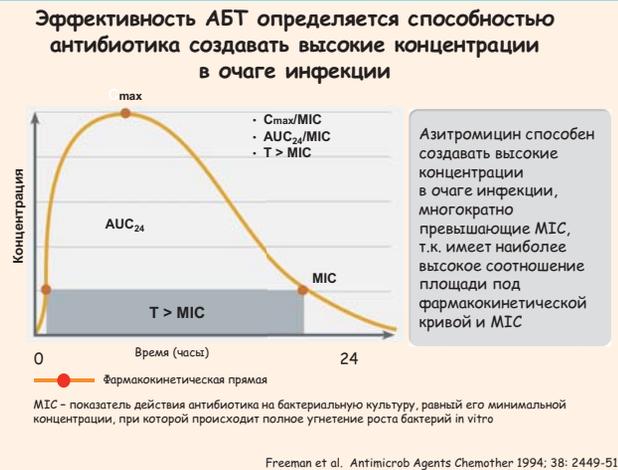
Известно, что азитромицин и другие макролиды обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [6]. Уникальность азитромицина не только как антибиотика, обладающего антибактериальным, но и иммуномодулирующим свойством, может быть связана с особым строением молекулы. По химическому строению азитромицин является 15-членным макролидом, и его коренное отличие от «классических» 14-членных макролидов состоит в том, что в состав его молекулы входит атом азота. В эксперименте на здоровых добровольцах, которые принимали азитромицин в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, было продемонстрировано двухфазное иммуномодулирующее действие препарата [7]. Ранний иммуномодулирующий эффект азитромицина проявляется в усилении естественного иммунного ответа организма на инфекцию, поздний (отсроченный) противовоспалительный эффект антибиотика способствует разрешению воспаления. Макролиды, и в частности азитромицин, повышают активность Т-киллеров. Они накапливаются в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах, усиливают их миграцию в очаг воспаления, повышают фагоцитарную активность, стимулируют секрецию интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-4. Кроме того, азитромицин ускоряет апоптоз нейтрофилов после ликвидации патогена. С противовоспалительным действием макролидов связано уменьшение гиперреактивности дыхательных путей, как правило сопровождающей бронхолегочные инфекции [6, 8]. Механизмы иммуномодулирующего действия азитромицина отражены на рисунке 3.

Важным условием при выборе антибиотика является ожидаемая частота и тяжесть нежелательных явлений. Азитромицин, как и вообще макролиды, относится к наименее токсичным антибиотикам [9]. Чаще других нежелательных явлений при его применении наблюдаются

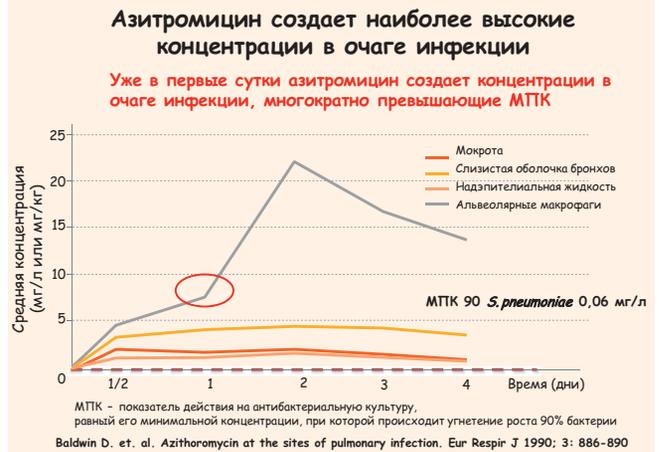
Таблица 1. Фармакокинетика бета-лактамов и макролидов

Бета-лактамы	Макролиды
Сывороточная концентрация = концентрации в очаге инфекции	Концентрация в очаге инфекции больше, чем концентрация в плазме крови
Возможность экстраполировать in vivo результаты минимальной подавляющей концентрации, полученные in vitro	Трудно экстраполировать in vivo результаты минимальной подавляющей концентрации, полученные in vitro

**Рисунок 1. Минимальная подавляющая концентрация азитромицина**



**Рисунок 2. Концентрация азитромицина в очаге инфекции**



БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ЛОР

нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (<12%). Они обычно легко выражены и, как правило, не требуют отмены препарата. При парентеральном применении азитромицина отмечаются болезненность в месте венопункции и постинфузионный флебит, которые регистрируют в 6,5 и 3% случаев соответственно [10]. Существенно реже встречаются нежелательные явления, требующие отмены препарата (<3%): сыпь, упорная диарея, тошнота и рвота, лабораторные признаки цитолиза и холестаза, боли в животе и сонливость. Крайне редко наблюдаются и аллергические реакции [9]. Характерной чертой аллергических проявлений при применении азитромицина является возобновление аллергических реакций в отдаленные сроки после прекращения симптоматической терапии, что требует 3–4-недельного наблюдения за больным. Несколько чаще непереносимость макролидов наблюдается при назначении антибиотиков в высоких дозах. Однако даже при внутривенном введении 4,0 г раствора азитромицина частота болей в животе и тошноты не превышает 0,5%.

Одной из важных сторон безопасности антибиотиков является определение их кардиотоксичности, связанной с влиянием на проводящую систему сердца. Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности макролидов. Частота развития жизнеугрожающих аритмий при их применении чрезвычайно низка и не превышает 1 случай на 100 тыс. назначений [11]. В эксперименте (Poluzzi E. et al.) и в исследовании Н. Svanstrom et al. выявлено, что среди макролидов азитромицин оказывает наименьший аритмогенный потенциал [12, 13].

Что касается гепатотоксичности, то по сравнению с многими антибиотиками азитромицин отличается наименьшей частотой гепатотоксических реакций, в т. ч. и по сравнению с другими макролидами (рис. 4) [14, 15].

В этой связи распространяемые мифы о гепатотоксичности макролидов (азитромицин) недопустимы, т. к. это может привести к избыточному потреблению оставшихся классов антибиотиков и росту устойчивости микроорганизмов [16].

**Рисунок 3. Механизмы иммуномодулирующего действия азитромицина**



**Рисунок 4. Сравнительная оценка гепатотоксичности различных антибактериальных препаратов**



1. Синопальников А.И. и соавт. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. Клиническая медицина. 2012;3:23-30.

2. Andrade R.J., Tulken P.M. J Antimicrob Chemother 2011; 66(7):1431.

Согласно национальным и международным рекомендациям по ВП азитромицин применяется для лечения нетяжелой ВП как в качестве монотерапии (1-я группа больных ВП), так и в качестве комбинированной антибактериальной терапии (АБТ) (2-я группа) [17, 18].

Показаниями для назначения макролидов при нетяжелом течении ВП являются:

- подозрение на «атипичную» этиологию заболевания (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.*);
- аллергия на б-лактамы;
- отсутствие эффекта при лечении б-лактамами.

На основании национальных рекомендаций по внебольничной пневмонии у взрослых нами разработан алгоритм ведения больных с ВП в амбулаторных условиях, представленный в *таблицах 2 и 3* [19].

Комбинированная антибактериальная терапия ВП, включающая макролиды, применяется при нетяжелом течении ВП у больных с сопутствующей патологией или при указании больными на прием за последние 3 мес. антибактериальных препаратов  $\geq 2$  дней. Наиболее частое применение макролиды находят у больных с ВП,

требующих госпитализации, в т. ч. в отделение реанимации и интенсивной терапии [17, 18]. В этом аспекте макролиды следует рассматривать не только в качестве средства «прикрытия» от внутриклеточных возбудителей, но и как антибиотик с потенцированием эффекта в отношении пневмококка [20]. В *таблице 4* представлены схемы антибактериальной терапии ВП у госпитализированных пациентов различной тяжести [17, 18].

На практике наиболее частой комбинированной антибактериальной терапией тяжелой пневмонии является сочетание цефалоспоринов III поколения и макролидов, причем назначение комбинации этих 2 классов антибиотиков должно быть в качестве стартовой терапии, только в этом случае достоверно сокращается длительность госпитализации [21]. Отвечая на вопрос: «Какому макролиду отдать предпочтение при сочетании с цефалоспоринами III поколения?», мы приводим результаты перспективного сравнительного исследования, в котором показано преимущество сочетанной терапии цефтриаксона и азитромицина по сравнению с лечением цефтриаксоном и кларитромицином (*рис. 5*) [22].

**Таблица 2. Больные с нетяжелой пневмонией без сопутствующих заболеваний, не принимавшие последние 3 мес. антибактериальные препараты (1-я группа)**

Частота посещений участкового врача	Наименование исследований (частота)	Наименование АБП (все антибиотики назначаются внутрь)
<p><b>4 раза</b></p> <p>1-й – при обращении к врачу – постановка диагноза (клинически), определение тяжести состояния больного и показаний для амбулаторного лечения, назначение анализа крови и рентгенологического исследования органов грудной клетки.</p> <p>2-й – через 3–4 суток антибактериальной терапии: клиническая оценка эффективности лечения (улучшение самочувствия, снижение или нормализация температуры), оценка рентгенологических данных и анализа крови.</p> <p>3-й – через 7–10 дней антибактериальной терапии для решения вопроса об отмене антибиотиков или продолжении лечения (антибиотики продолжают в течение 3 суток после нормализации температуры тела).</p> <p>4-й – через 14–16 суток от начала лечения для решения вопроса о трудоспособности больного</p>	<p>1. Общий анализ крови 2 раза.</p> <p>2. Рентгенография (крупнокадровая ФГ*) грудной клетки в 2 проекциях 2 раза.</p> <p>Исследования проводятся на 1–3-й и на 14–16-й день заболевания со дня обращения больного к врачу</p>	<p>Препараты выбора (назначается один антибиотик):</p> <p>Амоксициллин 500–1 000 мг 3 раза/сут</p> <p>Азитромицин 500 мг 1 раз/сут (курсовая доза 1,5 г)</p> <p>Кларитромицин СР 1 000 мг 1 раз/сут</p> <p>Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут</p>
* ФГ здесь и в таблице 3 флюорография.		

**Таблица 3. Больные с нетяжелой пневмонией с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшие за последние 3 мес. антибактериальные препараты  $\geq 2$  дней (2-я группа)**

Частота посещений участкового врача	Наименование исследований (частота)	Наименование лекарственных препаратов (все препараты назначаются внутрь)
<p><b>4–5 раз</b></p> <p>1-й – при обращении к врачу – постановка диагноза (клинически), определение тяжести состояния больного и показаний для амбулаторного лечения, назначение анализа крови и рентгенологического исследования органов грудной клетки.</p> <p>2-й – через 3–4 суток антибактериальной терапии.</p> <p>3-й – через 7–10 дней антибактериальной терапии для решения вопроса об отмене антибиотиков или продолжении лечения.</p> <p>4-й – через 14–16 суток от начала лечения для решения вопроса о трудоспособности больного.</p> <p>5-й – по показаниям (если пациент не закончил лечение): через 17–20 суток от начала лечения для решения вопроса о трудоспособности больного</p>	<p>1. Общий анализ крови 2 раза.</p> <p>2. Рентгенография (крупнокадровая ФГ) грудной клетки в 2 проекциях 2 раза.</p> <p>Исследования проводятся на 1–3-й и на 14–18-й день заболевания со дня обращения больного к врачу</p>	<p>Амоксициллин/клавуланат 625 мг 3 раза/сут или 1 000 мг 2 раза/сут <math>\pm</math> макролид внутрь</p> <p>Амоксициллин/сульбактам 1 000 мг 3 раза/сут или 2 000 мг 2 раза/сут <math>\pm</math> макролид внутрь</p> <p>Левифлоксацин 500 мг/сут</p> <p>Моксифлоксацин 400 мг/сут</p> <p>Гемифлоксацин 400 мг/сут</p>

О значении макролидов в лечении больных тяжелой пневмонией свидетельствуют результаты систематического обзора 28 наблюдательных исследований около 10 тыс. больных с тяжелой ВП, в котором было показано, что использование макролидов в комбинированной терапии с бета-лактамами антибиотиками в сравнении с монотерапией привело к снижению смертности ( $p = 0,02$ ) [23]. Заслуживает внимания сравнительная оценка показателей смертности у больных тяжелой ВП, получавших бета-лактамы в сочетании с макролидами и бета-лактамы в сочетании с респираторными фторхинолонами (РФХ). Оказалось, что значительной разницы между данными схемами антибактериальных препаратов не было обнаружено (20%-ный бета-лактамы + макролид и 23%-ный бета-лактамы + РФХ; отношение шансов (ОШ) 0,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,03,  $p = 0,09$ ).

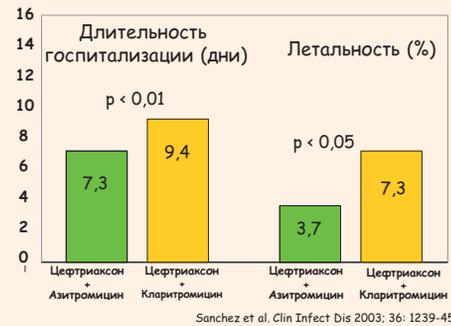
Подчеркивая значение макролидов, и в частности азитромицина, в лечении больных пневмонией, необходимо отметить значение данного антибиотика при легионеллезной пневмонии (болезнь легионеров). Эпидемическая вспышка легионеллеза была зарегистрирована в г. Верхняя Пышма Свердловской области в июле-августе 2007 г. [24]. Этиологический диагноз легионеллезной пневмонии установлен у 61 человека, из них у 15 больных (9,1%) течение заболевания определялось как нетяжелое (без синдрома системной воспалительной реакции) и у 46 (90,9%) – тяжелое, в соответствии с рекомендациями Американского общества инфекционных болезней/Американского торакального общества (Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society – IDSA/ATS) [25]. Летальность составила 6,6%.

Одним из препаратов выбора при болезни легионеров являлся азитромицин. Антибиотик назначался в качестве монотерапии в течение 10 дней по 500 мг однократно при нетяжелом проявлении легионеллезной инфек-

**Рисунок 5. Сравнительная оценка различных макролидов в комбинированной терапии больных ВП старше 65 лет**

**Влияние включения макролидов в схему терапии на длительность госпитализации и летальность пожилых больных с пневмонией**

Проспективное сравнительное исследование (603 больных с ВП > 65 лет)



ции внутрь в 10 случаях из 15 (66,7%) и 17 больным из 46 (37,0%) с тяжелым течением легионеллезной пневмонии по принципу ступенчатой терапии.

В результате лечения азитромицином достигнута положительная клинико-лабораторная и рентгенологическая динамика у больных легионеллезной пневмонией тяжелого течения. Умерших больных среди пролеченных азитромицином не было.

Обращало внимание достоверное увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в периферической крови после антибиотикотерапии нестандартно длительного курса азитромицином у больных с тяжелым течением легионеллезной ВП без сопутствующих заболеваний печени [26]. Полученные результаты корреспондируют с данными литературы, свидетельствующими о преходящем повы-

**Таблица 4. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов**

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Пневмония нетяжелого течения <sup>1</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь <sup>2</sup> Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в или внутрь
Пневмония тяжелого течения <sup>3</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в + макролид в/в Цефтриаксон в/в + макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

Примечание.

<sup>1</sup> Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь.

<sup>2</sup> Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин).

<sup>3</sup> При наличии факторов риска *P. aeruginosa*-инфекции (бронхоэктазы, прием системных глюкокортикоидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение организма) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем) + ципрофлоксацин или + аминогликозиды II-III поколения (гентамицин, тобрамицин, амикацин).

При подозрении на аспирацию целесообразно использовать в качестве монотерапии амоксициллин/клавуланат или цефоперазон/сульбактам, или тикарциллин/клавуланат, или пиперациллин/тазобактам, или моксифлоксацин или в качестве комбинированной терапии цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) + метронидазол.

**Таблица 5. Сравнительная оценка показателей АСТ и АЛТ в динамике у больных легионеллезной пневмонией тяжелого течения, пролеченных азитромицином, М (95%ДИ)<sup>1</sup>**

Показатель	При госпитализации (1); n = 28	После окончания лечения (2) n = 22	Через 12 мес. (3) n = 17	p <sup>1-2</sup>	p <sup>2-3</sup>
АСТ <sup>2</sup> , МЕ/л	26,5 (17,3–35,6)	79,0 (53,2–104,7)	22,8 (18,93–26,71)	0,0007	0,0000
АЛТ <sup>3</sup> , МЕ/л	36,6 (22,0–51,2)	75,8 (48,2–103,5)	26,4 (20,0–32,9)	0,01	0,0001

Примечание. <sup>1</sup> М(95% ДИ) – М – среднее значение (95% доверительный интервал); <sup>2</sup> АСТ – аспартатаминотрансфераза; <sup>3</sup> АЛТ – аланинаминотрансфераза.

шении трансаминаз как побочном действии антибиотиков [27–29]. Синдром цитолиза гепатоцитов носил проходящий характер без признаков печеночной недостаточности, что подтвердилось нормализацией уровня трансаминаз через 12 мес. после выписки больных из стационара. Сравнительная оценка показателей АСТ и АЛТ в динамике у больных легионеллезной пневмонией тяжелого течения, пролеченных азитромицином, представлена в *таблице 5*.

Еще одним подтверждением необходимости применения азитромицина являются полученные нами результаты при лечении больных тяжелой пневмонией в период эпидемической вспышки гриппа А (H1N1) pdm09. Из 250 больных, находившихся под наблюдением, 104 (41,6%) лечились одновременно назначаемой комбинацией

цефалоспоринов III поколения и азитромицином [30]. У большинства из них (64 пациента) диагностирована тяжелая пневмония на фоне гриппа А (H1N1) pdm09. Парентеральное применение цефалоспоринов III поколения и азитромицина в дозе 500 мг в течение 3–5 дней с последующим назначением ингибиторозащищенных пенициллинов обеспечило регресс клинических симптомов и рентгенологических изменений со стороны органов дыхания через 16,3 дня 95% ДИ [15,2–17,3].

Таким образом, в настоящее время макролидам принадлежит одно из ведущих мест в антибактериальной терапии внебольничной пневмонии независимо от их этиологической принадлежности и тяжести заболевания, а азитромицин является одним из основных представителей этого класса антибиотиков.



#### ЛИТЕРАТУРА

- Gordon EM, Blumer JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: azithromycin concentrates in tissues. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2004. 23(suppl 2): S102-S107.
- Odenholt-Tornqvist I, Lowdin E, Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1995. 39: 221-226.
- Baldwin DR, Wise R, Andrews JM et al. Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur. Respir. J.*, 1990. 3: 886-890.
- Lode H. Azithromycin in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Cambridge Medical Publications*, 2002. 24.
- Fang GD, Stout JE, Yu VL. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila* serogroup 1. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1996. abstr. A91.
- Лукьянов С.В. Клиническая фармакология макролидов. *Consilium medicum*, 2004. 10: 769-773.
- Culi O, Erakovi V, Cepelak I et al. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002. 450 (3): 277-89.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. [web-site@antibiotic.ru](mailto:web-site@antibiotic.ru).
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *КМАХ*, 2011. 13. 1: 67-84.
- Plouffe J, Schwartz D, Kolokathis A et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000. 44 (7): 1796-802.
- Mosholder AD, Alexander JJ, Smith H et al. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N. Engl. J. Med.*, 2013. 368: 1665-1668.
- Poluzzi E, Raschi E, Motola D et al. Antimicrobials and the risk of torsades de pointes: the contribution from data mining of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Drug. Saf.*, 2010. 33(4): 303-314.
- Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. *N. Engl. J. Med.*, 2013. 368: 1704-1712.
- Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина*, 2012. 3: 23-30.
- Andrade RJ, Tulken PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011. 66(7): 1431-1446.
- Козлов Р.С. и соавт. Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии. *Consilium Medicum*, 2014. 16 (11): 33-36.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е. Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М., 2010: 82 с.
- Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections/Guest Editor: Didier Raoult. The official publication of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*, 2011. 17(Suppl. 6): 1-24.
- Лещенко И.В., Бобылева З.Д., Трифанова Н.М. и др. Клинико-организационный алгоритм ведения больных с внебольничной пневмонией. Методические рекомендации. Под общей ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Эликон-Дизайн», 2012. 70 с.
- Girard D, Finegan SM, Dunne MW et al. Enhanced efficacy of single-dose versus multiple azithromycin regimens in preclinical infection models. *J. Antimicrob. Chemoter.*, 2005. 56 (2): 65-71.
- Stahl JE, Barza M, Deslardin J et al. Effects of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with CAP. *Arch. Intern. Med.*, 1999. 159: 2576-2580.
- Sanchez F, Mensa J, Martinez JA et al. Is azithromycin the first-choice macrolide for treatment of community-acquired pneumonia? *Clin. Infect. Dis.*, 2003. 36: 1239-1245.
- Sligl WJ, Asadi L, Eurich DT et al. Macrolides and Mortality in Critically Ill Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, 2014. 42 (2): 420-432.
- Михайлова Д.О., Лещенко И.В., Бобылева З.Д. и соавт. Первая вспышка легионеллезной инфекции в Свердловской области. Алгоритм диагностики и лечения. *Уральский медицинский журнал*, 2007. 8: 4-10.
- Бобылева З.Д., Лещенко И.В., Винокурова А.Н. Сравнительный анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с легионеллезной и нелегионеллезной пневмонией в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. *Пульмонология*, 2009. 6: 45-52.
- Бобылева З.Д., Лещенко И.В. Особенности клинического течения и отдаленные результаты легионеллезной пневмонии в период эпидемической вспышки легионеллеза в Свердловской области. *Клиническая медицина*, 2010. 4: 72-77.
- Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей (пер. с англ.). М., 1999: 386-423.
- DeLeve LD. Mechanisms of drug-induced liver disease. *N. Clin. N. Amer.*, 1995. 24: 787-810.
- Schiano T.D. Drug-induced and toxic liver disease. Schiano T.D., Black M. In: Friedman L.S., Keefe E.B., Maddrey W.C. (ed.) *Handbook of Liver Disease*. Churcill. Livingstone, 1998: 103-123.
- Лещенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/H1N1/09. *Пульмонология*, 2011. 6: 62-68.



# РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ  
РЫНКЕ РОССИИ  
С 1995 ГОДА



## РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



## КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



## РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ  
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

- Профессиональные издания для всех участников фармрынка
- Создание электронных баз данных
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Аутсорсинг и аутстаффинг персонала
- Организация и проведение мероприятий



С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

[www.remidium.ru](http://www.remidium.ru)

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426  
[remidium@remidium.ru](mailto:remidium@remidium.ru)

А.И. КРЮКОВ, д.м.н., профессор, Н.Л. КУНЬСКАЯ, д.м.н., профессор, Г.Ю. ЦАРАПКИН, д.м.н., А.С. ТОВМАСЯН, к.м.н., О.А. КИСЕЛЕВА  
Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

# АНТИБИОТИКИ

## В ЛЕЧЕНИИ ТОНЗИЛЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Тонзиллярная патология относится к наиболее распространенным во всем мире. Ей подвержены люди всех возрастов, но наибольшую актуальность воспалительные заболевания миндалин имеют в детском возрасте в связи с опасностью тяжелых осложнений. Алгоритмы лечения тонзиллярной патологии описаны в различных международных и национальных руководствах, тем не менее вопросы практического выбора антимикробных средств нередко вызывают трудности у практических специалистов.

### Ключевые слова:

острая тонзиллярная патология  
антибактериальная терапия  
амоксциллин  
амоксциллин клавуланат

До 80% острых и обострений хронических респираторных заболеваний сопровождается симптомом боли в горле, который является одной из наиболее частых причин обращения больных к педиатру, терапевту, оториноларингологу и врачам иных специальностей. Острое воспаление глотки является причиной 1,1% от всего числа посещений пациентами врачей; 6% от числа всех визитов к педиатру; острые тонзиллофарингиты входят в число 20 наиболее часто диагностируемых заболеваний [1, 2]. При этом боль в горле может являться доминирующей проблемой, неизбежно отражаясь на качестве жизни пациента [3]. Актуальность тонзиллярной проблемы определяется не только высокой распространенностью заболевания, но и значительным риском развития сопряженных системных заболеваний, таких как острая ревматическая лихорадка, бактериальный эндокардит, гломерулонефрит, токсический шок и т. д.

В отечественной практике при острой инфекции с поражением миндалин обычно используют термин «ангина» или «тонзиллит», а воспаление лимфоидных фолликулов задней стенки глотки обычно характеризуют термином «фарингит». В клинической практике нередко, особенно в детском возрасте, наблюдается сочетание тонзиллита и фарингита, поэтому в литературе, особенно англоязычной, широко используют термин «тонзиллофарингит», предполагая воспаление стенок ротоглотки. В частности, к развитию бактериального тонзиллита чаще приводит инфекция, вызванная бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), фарингиты обычно вызваны респираторными вирусами, аденоидиты – вирусами, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, эпиглоттиты – *H. influenzae*.

Острые тонзиллиты классифицируют на первичные (банальные) ангины (катаральная, фолликулярная, лакунарная, смешанная, флегмонозная), вторичные, возникающие при инфекционных заболеваниях (скарлатина, корь, дифтерия, сифилис и т. д.), при заболеваниях крови (лей-

коз, агранулоцитоз, моноцитоз), атипичные (Симановского – Плаута – Венсана, вирусная, грибковая). В клинической практике наиболее часто встречается эпидемическая форма заболевания, когда инфекция передается воздушно-капельным или контактным путем и вызывает первичные ангины. В детском возрасте бактериальную природу имеют до 30% ангин; в подавляющем большинстве случаев этиологическим фактором является БГСА. Значительно чаще к развитию острого тонзиллита приводит вирусная инфекция, в первую очередь аденовирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирус Эпштейна – Барр. Вирусные формы острых тонзиллитов преимущественно возникают в осенне-зимний период и преобладают у детей первых 3 лет жизни (до 90%), а в возрасте старше 5 лет увеличивается частота бактериальных форм (до 50%) [4]. Значимую роль в развитии заболевания в детском возрасте имеют также внутриклеточные возбудители – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, которые высеивают соответственно в 10–24 и 5–21% наблюдений, причем хламидиями инфицируется весь эпителий глотки, что может являться причиной хронизации процесса [5, 6].

Считается, что развитие ангины происходит по типу гиперергической аллергической реакции, причем к сенсибилизации организма приводит разнообразная микрофлора лакун миндалин и продукты белкового распада, а пусковым механизмом развития заболевания могут являться различные факторы экзогенной или эндогенной природы. Аллергический фактор может служить предпосылкой возникновения инфекционно-аллергических заболеваний, таких как ревматизм, гломерулонефрит, неспецифический инфекционный полиартрит, достаточно часто являющихся осложнением тонзиллита, особенно индуцированного БГСА, т. к. они обладают высокой адгезивной способностью к мембранам слизистых оболочек, устойчивостью к фагоцитозу, выделяют многочисленные экзотоксины, вызывающие сильный иммунный ответ, содержат антигены, перекрестно реагирующие с миокардом, а включающие их иммунные комплексы участвуют в поражении почек [7, 8].

Лечение острых тонзиллитов и фарингитов комплексное и включает ирригационную терапию, использование местных антибактериальных препаратов и системные антибиотики.

При вирусной этиологии тонзиллитов и фарингитов возможно ограничиться назначением ирригационной

терапии и местных антисептиков, однако бактериальная этиология заболевания, особенно БГСА, требует обязательного применения системных антибиотиков.

В связи с этим крайне важно следовать принципам рациональной антибактериальной терапии, а именно: назначение препарата с целью максимально быстрого клинического и бактериологического выздоровления; спектр действия препарата должен соответствовать вероятному возбудителю инфекции, преодолевать возможно имеющиеся механизмы резистентности и создавать максимальную концентрацию в очаге инфекции. Что особенно актуально в педиатрической практике – назначаемый препарат должен быть удобен в применении.

Адекватная трактовка ведущего этиологического фактора (бактерии, вирусы, грибки, простейшие), клиническая форма ангины (первичная или вторичная), острота заболевания (при остром тонзиллите обычно один возбудитель, при обострении хронического – смешанная флора) [9] позволяют назначить терапию эмпирически, с учетом сведений о чувствительности к антибиотикам, способности препарата создавать адекватные концентрации в очаге инфекции и доказанной эффективности и безопасности его применения.

Традиционно препаратами выбора при БГСА-тонзиллите являются полусинтетические пенициллины широкого спектра действия. Они эффективны против наиболее вероятных возбудителей тонзиллита (БГСА), относятся к безопасным группам антибиотиков и все имеют пероральные формы. При типичной картине

заболевания они рассматриваются в качестве препаратов выбора.

Наиболее известный представитель данной группы – амоксициллин, который обладает выраженным бактерицидным эффектом. Механизм действия препарата связан с угнетением синтеза пептидогликана (вещества, являющегося основой бактериальной мембраны), что приводит к нарушению целостности клеточных мембран бактерий и их гибели. Амоксициллин активен в отношении штаммов *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp., а также *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp. Терапевтические концентрации амоксициллина поддерживаются в плазме в течение 8 ч после перорального приема. Амоксициллин быстро абсорбируется в пищеварительном тракте и достигает пиковых концентраций в плазме в течение 1–2 ч после приема. Прием пищи практически не влияет на биодоступность и скорость абсорбции амоксициллина. Активный компонент устойчив в кислой среде желудка. Высокие концентрации действующего вещества создаются в бронхиальном секрете, мокроте, плазме крови, перитонеальной и плевральной жидкости, а также в тканях легких. Концентрации амоксициллина в тканях и биологических жидкостях пропорциональны принятой дозе.

В процессе метаболизма амоксициллина образуются фармакологически неактивные вещества. Порядка 50–70% принятой дозы экскретируется почками в неизменном виде, около 10–20% – печенью, остальная часть

*Арлет*<sup>®</sup>

Производство ОАО «Синтез» г. Курган

*Арлет*<sup>®</sup> – первый отечественный таблетированный амоксициллин/клавуланат



**Дозировки и формы выпуска:**

*Арлет 500 мг амоксициллина/125 мг  
клавулановой кислоты №14 таб. п/о*

*Арлет 875 мг амоксициллина/125 мг  
клавулановой кислоты №14 таб. п/о*

*Это бед – один Арлет!*

Эксклюзивный поставщик препарата *Арлет*<sup>®</sup> - ООО «ПОЛЛО» (3522) 46-26-13, 46-34-31 [torg@pollo.ru](mailto:torg@pollo.ru)

амоксциллина выводится в виде метаболитов. В настоящее время доступен амоксициллин российского производства Амосин® (ОАО «Синтез», г. Курган). Препарат предназначен для перорального применения. Капсулы принимают до или после приема пищи через равные промежутки времени. Как правило, взрослым и детям старше 10 лет (при массе тела более 40 кг) назначают прием 500 мг амоксициллина трижды в сутки. При тяжелом течении заболевания дозу амоксициллина увеличивают до 750–1 000 мг трижды в сутки. Для детей от 5 до 10 лет терапевтическая доза составляет 250 мг амоксициллина трижды в сутки. Средний курс терапии длится от 5 до 12 дней (как правило, терапию продолжают в течение 2–3 дней после исчезновения клинических проявлений заболевания).

Однако следует учитывать, что *H. influenzae*, а также *M. catarrhalis* являются активными продуцентами β-лактамаз. Это диктует необходимость использования в качестве препаратов стартовой терапии защищенных аминопенициллинов, которые по праву считаются «золотым стандартом» терапии острой гнойно-воспалительной патологии лор-органов. Одним из наиболее часто применяемых антибиотиков при лечении тонзиллярной патологии является комбинированный препарат, содержащий полусинтетический пенициллин – амоксициллин и необратимый ингибитор лактамаз – клавулановую кислоту. На рынке амоксициллин клавуланат представлен рядом торговых наименований, среди которых можно выделить российский препарат Арлет®. Клавулановая кислота благодаря наличию в ее структуре β-лактамного кольца образует стойкие комплексы с лактамазами бактерий и защищает амоксициллин от разрушения этими ферментами. Такое сочетание компонентов обеспечивает высокую бактерицидную активность препарата. Арлет® активен в отношении как чувствительных к амоксициллину микроорганизмов, так и штаммов, продуцирующих β-лактамазы:

■ грамположительные аэробы: *Streptococcus pneumoniae*, БГСА, *Staphylococcus aureus* (кроме метициллинорезистентных штаммов), *S. epidermidis* (кроме метициллинорезистентных штаммов), *Listeria spp.*, *Enterococcus spp.*;

■ грамотрицательные аэробы: *Bordetella pertussis*, *Bruccella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*;

■ анаэробы: *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Actinomyces israelii*.

Фармакокинетика амоксициллина и клавулановой кислоты имеет много общего. Оба компонента хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте, прием пищи не влияет на степень их всасывания. Пик плазменных концентраций достигается примерно через час после приема препарата. Амоксициллин и клавулановая кислота характеризуются хорошим распределением в жидкостях и тканях организма, созданием терапевтических концентраций в очагах инфекций верхних дыхательных путей (небные миндалины, слизистая оболочка глотки,

околоносовых пазух, барабанной полости и т. д.). Амоксициллин выводится из организма почками в неизмененном виде путем тубулярной секреции и клубочковой фильтрации. Клавулановая кислота элиминируется через клубочковую фильтрацию, частично – в виде метаболитов. Небольшие количества могут выводиться через кишечник и легкими. Период полувыведения составляет 1–1,5 ч. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью период полувыведения амоксициллина увеличивается до 7,5 ч, клавулановой кислоты – до 4,5.

Амоксициллин/клавуланат характеризуется хорошей переносимостью. Нежелательные явления встречаются относительно редко в виде диареи, тошноты и кожной сыпи. Таблетки препарата Арлет® следует, не разжевывая, принимать внутрь во время еды, запивая небольшим количеством воды. Взрослым и детям старше 12 лет (или с массой тела более 40 кг) обычная доза при легком и среднетяжелом течении инфекций составляет 1 таблетку 500/125 мг 2 раза в сутки. При тяжелом течении инфекций назначают по таблетке 500/125 мг 3 раза в сутки, также при необходимости применяются таблетки препарата Арлет® в дозе 875/125 мг или по 1 таблетке 500/125 мг 3 раза в сутки. Курс лечения доходит до 5–14 дней. Длительность лечения определяет лечащий врач. Лечение не должно продолжаться более 14 дней без повторного медицинского осмотра.

При атипичных проявлениях болезни (микоплазменной и хламидофильной инфекции) препаратами выбора являются макролиды. Их рекомендуется использовать у детей в качестве стартовой терапии при лечении атипичных форм тонзиллита, а также в тех случаях, когда имеется непереносимость β-лактамных антибиотиков. Макролиды рассматриваются как альтернативные антибактериальные средства, которые могут быть назначены в случае отсутствия эффекта от стартовой терапии, при развитии побочных и нежелательных явлений, связанных с применением препаратов первого ряда [10, 11].



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2002. 156. 11: 1114–1119.
2. Panasiuk L, Lukas W, Paprzycki P. Empirical first-line antibioticotherapy in adult rural patients with acute respiratory tract infections. *Ann Agric Environ Med*, 2007. 14. 2: 305–311.
3. Бабияк В.И., Говорухин М.И., Митрофанов В.В. Некоторые психологические аспекты проблемы «качества жизни» человека. *Российская оторинолар.*, 2004. 1(8): 3–6.
4. Таточенко В.К., Бахрадзе М.Д., Дарманян А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение. *Фарматека*, 2009. 14: 65–69.
5. Гаращенко Т.И., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия ЛОР-заболеваний в детском возрасте. В кн.: Детская оториноларингология: Руководство для врачей. Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. Т. II. М.: Медицина, 2005: 275–317.
6. Линьков В.И., Цурикова Г.П., Нуралова И.В., Панькина Н.А. Значение хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний глотки. *Новости отоларингологии и логопатологии*, 1995. 3(4): 146–146.
7. Крюков А.И. Клиника, диагностика и лечение тонзиллярной патологии (Пособие для врачей). М., 2011. 32 с.
8. Лучихин Л.А. Ангина. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 652–673.
9. Гаращенко Т.И. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнений у детей. *РМЖ*, 2001. 9., 19: 812–816.

# СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОРВИ

**Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют собой группу острых вирусных заболеваний, передающихся воздушно-капельным путем и характеризующихся катаральным воспалением верхних дыхательных путей с симптомами инфекционного токсикоза. ОРВИ – самая распространенная группа инфекционных болезней с широким спектром инфекционных агентов.**

## Ключевые слова:

*острые респираторные вирусные инфекции  
профилактика  
фармакотерапия*

**О**РВИ преимущественно вызывают вирусы, относящиеся к шести семействам: ортомиксовирусы (вирусы гриппа), парамиксовирусы (респираторно синцитиальный вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа 1-4-го типа), коронавирусы, пикорнавирусы (риновирусы), аденовирусы, парвовирусы (бокавирус) [1].

Ежегодно гриппом и ОРВИ заболевают 600 млн человек, из них 5 млн переносят их в крайне тяжелой форме [2].

В Российской Федерации в 2014 г. ОРВИ переболело около 20% населения страны. Наибольшую экономическую значимость и стабильный высокий уровень в рейтинге экономического ущерба, наносимого инфекционными болезнями в течение 10 лет, сохраняют ОРВИ. Ежегодный суммарный экономический ущерб от гриппа в среднем оценивается в 10 млрд руб. [2, 3].

Для сравнения: в США количество заболевших достигает 30 млн человек в год. Столь высокая заболеваемость обуславливает значительные социальные и экономические последствия. Известно, что на лечение гриппа и его осложнений ежегодно в мире расходуется около 14,6 млрд долл. Еще больше затрат приходится на косвенные издержки, связанные с потерей трудоспособности. Только в США косвенные потери от гриппа составляют порядка 10–15 млрд долл. в год [4].

Результаты отдельных исследований указывают на четкую связь между ОРВИ и развитием обострения бронхиальной астмы у взрослых и детей. В исследованиях принимали участие пациенты с бронхиальной астмой, у которых в 80% случаев ОРВИ приводила к нарастанию таких симптомов, как хрипы и одышка [5].

В структуре смертности от гриппа ведущее место занимают больные старше 65 лет (80–90%), а среди пациентов 45–64 лет без сопутствующей патологии смертность составляет 2 случая на 100 тыс. человек. Среди больных с хроническими заболеваниями риск смертности распределяется следующим образом. Наибольший риск – при сочетании патологии сердца и легких, показатель смертности составляет 870 случаев на 100 тыс.; при сочетании сахар-

ного диабета и болезней сердца – смертность 481 случай на 100 тыс.; при заболеваниях легких – 240 случаев на 100 тыс.; при заболеваниях сердца – 104 случая на 100 тыс. Смертность среди здоровых взрослых составляет всего 2 случая на 100 тыс. человек [6].

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Непрерывная эволюция вируса гриппа вследствие «дрейфа» в вирусном геноме каждый год приводит к формированию новых штаммов вируса и потенциальной опасности развития пандемии [7].

Вирус гриппа относится к семейству ортомиксовирусов (Orthomyxoviridae). Известны 3 типа вируса гриппа: тип А, В и С. Типы В и С встречаются только у людей, в то время как вирус гриппа А находят у свиней, лошадей и птиц. Над оболочкой вируса поднимаются два типа «шипов» – гемоглютинин (Н) и нейраминидаза (N) – поверхностные антигены вируса гриппа. Первый имеет высокую изменчивость и иммуногенность, обеспечивая прикрепление вируса к клетке. Нейраминидаза – это гликопротеидный комплекс, который определяет ферментативную активность, отвечает за способность вирусной частицы проникать в клетку хозяина и выходить из нее после размножения [8].

Выделяют группы риска по развитию осложнений сезонного гриппа:

- младенцы и маленькие дети, в частности <2 лет;
- беременные женщины;
- лица любого возраста с хроническими заболеваниями легких (например, бронхиальная астма, ХОБЛ);
- лица любого возраста с хроническими заболеваниями сердца (например, сердечная недостаточность);
- лица с нарушениями обмена веществ (например, сахарный диабет);
- лица с хронической почечной и/или печеночной недостаточностью;
- некоторые неврологические заболевания (в т. ч. эпилепсия), гемоглобинопатии, иммуносупрессивные заболевания, в т. ч. ВИЧ-инфекция, или вторичные иммуносупрессивные заболевания, вызванные терапией злокачественных новообразований;
- дети, длительно получающие аспирин;
- лица в возрасте 65 лет и старше [9].

Самым эффективным путем профилактики гриппа и его тяжелых последствий является вакцинация. У здоровых людей противогриппозная вакцина может обеспе-

чить умеренную защиту. Однако среди пожилых людей противогриппозная вакцина может быть менее эффективной в предотвращении заболевания, но может ослабить тяжесть болезни и уменьшить число случаев развития осложнений и смерти [10].

Существует 2 основных вида вакцин – живые, т. е. содержащие живые аттенуированные вирусы, и убитые (инактивированные), содержащие вирус целиком (цельновирионные) или его отдельные антигены (субъединичные и расщепленные, или сплит-вакцины). Живые вакцины против гриппа вводятся интраназально, они существенно стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет. Однако данные вакцины противопоказаны лицам с иммунодефицитными состояниями и членам их семей, беременным женщинам, детям раннего возраста (до 2 лет). Цельновирионные вакцины обладают высокой эффективностью, но в то же время из-за содержания токсина вируса они наиболее реактогенны среди убитых вакцин, в связи с чем противопоказаны для применения у детей. Наиболее безопасны для вакцинопрофилактики гриппа у детей, беременных женщин и лиц с хроническими заболеваниями субъединичные и расщепленные вакцины. Субъединичные вакцины содержат только наружные антигены вирусов гриппа – Н и N. Подавляющее большинство современных вакцин содержат антигены 3 актуальных штаммов вируса. При этом состав вакцин ежегодно пересматривается. Расщепленные вакцины (сплит-вакцины) содержат не только указанные наружные антигены вируса, но и внутренние типоспецифические белки. Благодаря этому сплит-вакцины могут оказать некоторый эффект в случаях, когда заболевание вызвано невакцинным штаммом вируса и даже другими возбудителями респираторных вирусных инфекций [12].

**Наибольшую экономическую значимость и стабильный высокий уровень в рейтинге экономического ущерба, наносимого инфекционными болезнями в течение 10 лет, сохраняют острые респираторные вирусные инфекции. Ежегодный суммарный экономический ущерб от гриппа в среднем оценивается в 10 млрд руб**

Особенно важна вакцинопрофилактика для людей из групп повышенного риска развития серьезных осложнений гриппа, а также для людей, живущих вместе с людьми из групп высокого риска или осуществляющих уход за ними. Оптимальным временем для проведения вакцинации является осенний период – с сентября по ноябрь [10, 11].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует ежегодную вакцинацию для следующих групп населения:

- беременные женщины на любой стадии беременности;
- дети от 6 мес. до 5 лет;
- пожилые люди 65 лет и старше;
- люди с хроническими болезнями;
- работники здравоохранения.

Наиболее эффективна вакцинация в тех случаях, когда циркулирующие вирусы в значительной мере соответствуют вирусам вакцины [10].

На протяжении многих лет ВОЗ дважды в год обновляет свои рекомендации в отношении состава вакцины, нацеленной на 3 (трехвалентная) самых характерных из циркулирующих типов вируса (два подтипа А и один подтип В вирусов гриппа). Начиная с сезона гриппа 2013–2014 г. в Северном полушарии рекомендуется состав четырехвалентной вакцины, в которую добавлен второй вирус гриппа В в дополнение к вирусам, входящим в состав обычных трехвалентных вакцин. Ожидается, что четырехвалентные вакцины против гриппа обеспечат более широкую защиту от инфекций, вызываемых вирусами гриппа подтипа В [10, 11]. Данные вакцины создаются на основе субъединичных или расщепленных, но дополнительно в их состав включаются мембранный белок и липиды вируса гриппа. Входящие в состав вакцины отдельные компоненты вируса способны формировать виросомы – структуры, имитирующие вирион. Установлено, что такие вакцины индуцируют формирование клеточного иммунитета, что ведет к увеличению эффективности и длительности действия прививки против гриппа. Таким образом, виросомальные вакцины имеют определенные потенциальные преимущества по сравнению с другими убитыми вакцинами против гриппа [12].

Для профилактики гриппа эффективно применение этиотропных противогриппозных лекарственных средств (химиопрепаратов):

- блокаторы М2-каналов вируса гриппа А (амантадин, римантадин);
- ингибиторы функции нейраминидазы вируса гриппа А и В (озельтамивир, занамивир) [13].

Римантадин является противовирусным средством (производное адамантана), эффективен в отношении штаммов вируса гриппа А, вирусов Herpes simplex типа I и II, клещевого энцефалита (центрально-европейского и российского весенне-летнего из группы арбовирусов семейства Flaviviridae). Оказывает антиоксидантное и иммуномодулирующее действие. Полимерная структура обеспечивает длительную циркуляцию римантадина в организме, что позволяет применять его не только с лечебной, но и с профилактической целью. Подавляет раннюю стадию специфической репродукции (после проникновения вируса в клетку и до начальной транскрипции РНК), индуцирует выработку интерферонов-α и -γ (ИФН), увеличивает функциональную активность лимфоцитов – естественных киллеров (NK-клеток), Т- и В-лимфоцитов. Являясь слабым основанием, повышает рН эндосом, имеющих мембрану вакуолей, окружающих вирусные частицы после их проникновения в клетку. Предотвращение ацидификации в этих вакуолях блокирует слияние вирусной оболочки с мембраной эндосомы, предотвращая, таким образом, передачу вирусного генетического материала в цитоплазму клетки. Римантадин угнетает также выход вирусных частиц из клетки, т. е. прерывает транскрипцию вирусного генома. Профилактическое назначение римантадина в суточной дозе 200 мг уменьшает риск

заболевания гриппом, а также снижает выраженность симптомов гриппа и серологической реакции. Некоторое терапевтическое действие может также проявиться при его назначении в первые 18 ч после развития первых симптомов гриппа.

К препаратам II поколения относятся ингибиторы нейраминидазы: занамивир, используемый в форме аэрозоля, и озельтамивир, применяемый в виде капсул или суспензии. Ингибиторы нейраминидазы эффективны в отношении как вируса гриппа А, так и В. Озельтамивир тормозит рост вируса гриппа *in vitro* и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма. По данным исследований, озельтамивир в дозировке 150 мг снижает риск развития осложнений со стороны нижних дыхательных путей. Достоверных данных по эффективности применения озельтамивира к вирусу птичьего гриппа не получено [14, 15].

Ограничивает применение препарата возможность развития форм вируса, резистентных к данному лекарственному средству, и имеющиеся противопоказания: повышенная чувствительность к озельтамивиру фосфату или любому компоненту препарата, хроническая почечная недостаточность (постоянный гемодиализ, хронический перитонеальный диализ, клиренс креатинина не более 10 мл/мин).

Среди побочных эффектов возможны тошнота и рвота (обычно после приема первой дозы; носят транзиторный характер и в большинстве случаев не требуют отмены препарата), диарея, бронхит, боли в животе, головокружение, головная боль, кашель, нарушения сна, слабость, боли разной локализации, ринорея, диспепсия и инфекции верхних дыхательных путей [14].

***Непрерывная эволюция вируса гриппа вследствие «дрейфа» в вирусном геноме каждый год приводит к формированию новых штаммов вируса и потенциальной опасности развития пандемии***

Согласно результатам анализа полезности затрат («cost-benefit analysis»), выполненного американскими исследователями, проведение вакцинации против гриппа и назначение римантадина пациентам, у которых инфекция все-таки возникла, признаны наиболее экономически выгодной стратегией борьбы с этим заболеванием среди здоровых работающих лиц в США [16].

Перспективным направлением профилактики является использование средств для активизации неспецифической резистентности организма. Индукторы ИФН в отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных ИФН не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН, слабоаллергенны, а самое главное – вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффектов. Наиболее доказанным в настоящее время выглядит использование интерферонов (ИФН) с целью профилактики вирусных

инфекций. Система ИФН является естественной защитной системой организма. Ее основная роль – ингибирование репликации вирусов. Выделяют три основных типа интерферонов – ИФН-а, ИФН-б и ИФН-г. Все они в той или иной степени обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами, при этом наиболее выраженным противовирусным эффектом обладает ИФН-а [11, 17].

**ЭТИОТРОПНАЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ**

Этиотропная патогенетическая терапия включает химиопрепараты, интерфероны (ИФН), индукторы ИФН [2]. Лечебное действие препаратов группы интерферонов не обладает значимой эффективностью. В этой связи перспективность рекомбинантного интерферона для лечения ОРВИ требует дальнейшего изучения.

Применение химиопрепаратов для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ является общепризнанным мировым стандартом, многолетние клинические исследования достоверно выявили их высокую лечебно-профилактическую значимость. Принцип создания современных противовирусных препаратов основан на достижении высочайшей селекции, когда препарат химически точно конструируется в соответствии с доменом вирусного белка. К наиболее изученным химиопрепаратам такого принципа действия относится римантадин. Римантадин применяется как для профилактики, так и для лечения гриппа А в период эпидемий у взрослых и детей от 2 лет и старше, а также оказывает антитоксическое действие при гриппе В [11, 18].

Помимо отдельных лекарственных средств, в настоящее время имеется ряд комбинированных препаратов, применяемых при лечении ОРВИ (гриппа).

Последний анализ представленных на фармацевтическом рынке комбинированных средств показывает, что оптимальным выбором, особенно на ранней стадии заболевания, является применение АнвиМакса, т. к. в данном препарате реализован комплексный подход, предусматривающий как симптоматическое и патогенетическое действие, так и этиотропное лечение гриппозной инфекции за счет наличия в рецептуре блокатора М2-каналов римантадина.

Симптоматическая терапия ОРВИ (актуальна при любой стадии заболевания) предполагает использование препаратов различного действия: анальгетиков-антипиретиков, противокашлевых средств, деконгестантов [11].

ОРВИ и грипп сопровождаются многообразной общетоксической и местной симптоматикой, что требует применения ряда симптоматических средств, прежде всего ненаркотических анальгетиков. Парацетамол в настоящее время является основным жаропонижающим и обезболивающим средством, применяемым при ОРВИ (гриппе), т. к. превосходит по безопасности ацетилсалициловую кислоту, метамизол и ибупрофен. Применение ацетилсалициловой кислоты должно быть ограничено ввиду высокого риска развития желудочно-кишечных кровотечений. Ацетилсалициловая кислота также противопоказана

пациентам младше 18 лет с респираторной инфекцией вследствие возможного развития синдрома Рейе (энцефалопатия с печеночной недостаточностью и высокой летальностью), пациентам с бронхиальной астмой.

**В препарате АнвиМакс реализован комплексный подход, предусматривающий как симптоматическое и патогенетическое действие, так и этиотропное лечение гриппозной инфекции за счет наличия в рецептуре блокатора М2-каналов римантадина**

Применение анальгетиков-антипиретиков обосновано в случаях повышения температуры тела выше 38,5 °С или выше 38 °С у детей и больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и органов дыхания [16, 18].

ОРВИ, и грипп в т. ч., сопровождаются аллергизацией организма больного, что требует назначения противоаллергических средств – блокаторов H1-гистаминовых рецепторов, которые также уменьшают отек слизистой оболочки носа. Лоратадин – одно из самых известных антигистаминных средств II поколения. Его антигистаминная активность выше, чем у астемизола и терфенадина, вследствие большего аффинитета с периферическими H1-рецепторами. Препарат лишен седативного эффекта и не потенцирует действие алкоголя.

Вирусы гриппа оказывают токсическое действие на сосудистую систему. За счет повышения проницаемости сосудов, ломкости их стенок и нарушения капиллярного кровообращения развивается геморрагический синдром. В связи с этим патогенетическая терапия ОРВИ (гриппа) включает средства, укрепляющие стенки сосудов: рутин,

аскорбиновую кислоту, соли кальция [17]. По данным исследований, витамин С не эффективен для предотвращения ОРВИ, но в профилактических дозах потребление витамина С может уменьшить продолжительность симптомов простуды у взрослых и детей [20].

Учитывая требования к безопасной разовой и суточной дозировке парацетамола (1–1,5 г/сут), фенилэфрина (40–60 мг/сут повышает риск развития нежелательных явлений), оптимальной рецептурой для симптоматической терапии обладает комбинированный препарат *Инфлюнет*. Состав препарата: парацетамол – 350 мг, аскорбиновая кислота – 300 мг, янтарная кислота – 120 мг, рутозид – 20 мг, фенилэфрина гидрохлорид – 5 мг. Инновация, которая используется в препарате *Инфлюнет*, – это мощный антиоксидантный комплекс, препятствующий образованию свободных радикалов, стабилизирующий проницаемость сосудистой стенки, а также стимулирующий защитные силы организма. Янтарная кислота усиливает биохимические и физиологические восстановительные процессы, обладает иммуномодулирующим действием, способствует активизации энергетических процессов, помогает нормализовать проницаемость клеточных мембран. Сочетание лекарственных компонентов и янтарной кислоты может усиливать их действие и одновременно уменьшать токсические эффекты [18, 20].

Очевидно, что возможность одновременно воздействовать на многие симптомы заболевания удобна для пациента и выгодна с экономической точки зрения. При этом стоит помнить, что основным правилом, оправдывающим необходимость применения комбинированного препарата, является соответствие симптомов заболевания и активных ингредиентов, составляющих рецептуру лекарственного средства [18].



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Постановление от 18 ноября 2013 г. №63 об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций». <http://www.gcgie.ru/document/SP-3-1-2-3117-13.pdf>.
2. Грипп, ОРВИ и качество жизни. Справочник поликлинического врача. 2015; 01: 4-14.
3. Государственный доклад: «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». [http://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/22c/gd\\_2014\\_seb\\_dlya-sayta.pdf](http://rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf).
4. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Грипп: диагностика и лечение. *ПМЖ*, 2008. 16. 22: 1494–1502.
5. The common cold. Terho Heikkinen, Asko Järvinen. Department of Oral Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Uusimaa, Finland. *The Lancet* (Impact Factor: 45.22). 02/2003; 361(9351):51-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9.
6. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ. *Русский медицинский журнал*, 2015. 4 (211).
7. Stavale EJ, Vu H, Sampath A, Ramstedt U, Warfield KL (2015) In Vivo Therapeutic Protection against Influenza A (H1N1) Oseltamivir-Sensitive and Resistant Viruses by the Iminosugar UV-4. *PLoS ONE* 10(3): e0121662. doi:10.1371/journal.pone.0121662.
8. Practical Guide to Clinical Virology. Edited by L.R. Haahheim, J.R. Pattison and R.J. Whitley. Copyright © 2002 John Wiley & Sons, Ltd. – P. 157-165.
9. WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance, November 2009.
10. Всемирная Организация здравоохранения. Грипп. Информационный бюллетень №211. Март 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>.
11. Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *Русский медицинский журнал*, 2009. 17(23): 1525.
12. Малахов А.Б., Дронов И.А. Иммунопрофилактика гриппа в свете нового российского национального календаря профилактических прививок. *Русский медицинский журнал*, 2014. 31 (2207).
13. Несина И.А., Карабинцева. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Новосибирск. Фармакоэкономическая эффективность применения комбинированного препарата Антигриппин-Максимум в период повышения заболеваемости гриппом и острыми респираторно-вирусными инфекциями. *Consilium Medicum*, 2010. 11.
14. Косарев В.В., Бабанов С.А. ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет. Клинико-фармакологические подходы к профилактике и лечению респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*, 2010. 11.
15. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet*, 2006. 367(9507): 303–13.
16. Ерофеева С.Б. Антигриппин-Максимум в лечении гриппа и простуды. *Фарматека*, 2010. 18/19: 36-39.
17. Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*, 2009. 10. <http://www.lvrach.ru/2009/10/10861672/>
18. Кузин В.Б., Ловцова Л.В., Барсук А.Л. Исследование эффективности и переносимости препарата Антигриппин-максимум при лечении ОРВИ (гриппа). Справочник поликлинического врача. 2010. 1: 3-7.
19. Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold. (*J Allergy Clin Immunol.*, 2009. 123(2): 283-94; quiz 295-6.)
20. Зайцев А.А., Власова А.В. Актуальные вопросы фармакотерапии острых респираторных вирусных инфекций. *Фарматека*, 2015. 4.

# 19-Е ИЗДАНИЕ РУКОВОДСТВА ПО МЕДИЦИНЕ THE MERCK MANUAL НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

The Merck Manual – одно из старейших и наиболее авторитетных мировых руководств по клинической медицине. Содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

Издание предназначено для врачей всех специальностей, студентов медицинских вузов, интернов, преподавателей клинических дисциплин, специалистов, занимающихся научными исследованиями в области медицины.

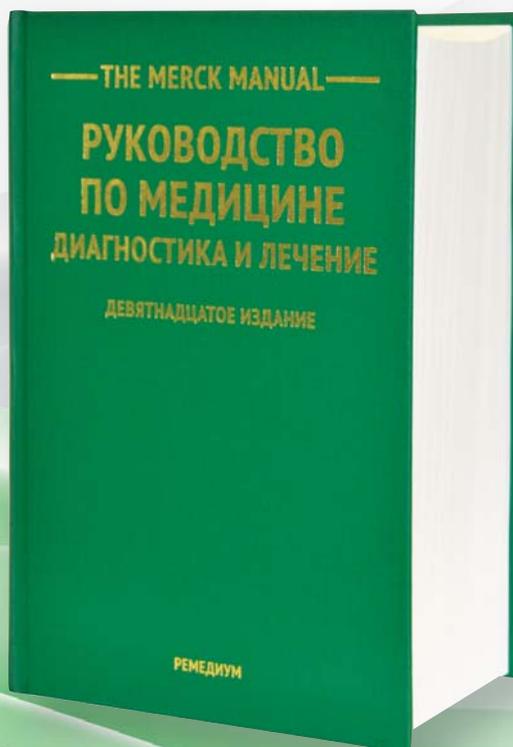
Перевод на русский язык подготовлен ведущими российскими учеными под общей редакцией И.И. Дедова, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, вице-президента РАН.

Более подробно с изданием можно ознакомиться на сайте <http://www.remedium.ru> в разделе Медицинские издания.

Цена:

**6 000 руб.**

в т.ч. НДС



**ИЗДАЕТСЯ  
С 1889 ГОДА**

ПО ВСЕМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ ПО ТЕЛЕФОНУ (495) 780-34-25  
ИЛИ ПО ЭЛЕКТРОННОЙ ПОЧТЕ [podpiska@remedium.ru](mailto:podpiska@remedium.ru)

# ВОЗМОЖНОСТИ КОНТРОЛЯ ПЫЛЬЦЕВОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПОМОЩЬЮ РЕЖИМА ЕДИНОГО ИНГАЛЯТОРА: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Согласно определению, предложенному международным руководством GINA («Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma)) в 2014 г., бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, и определяется историей респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

## Ключевые слова:

пыльцевая бронхиальная астма  
будесонид/формотерол  
Симбикорт

Это определение, принятое на основании консенсуса экспертов, подчеркивает гетерогенность БА в отношении различных фенотипов заболевания. Впервые в GINA приводятся фенотипы астмы, которые довольно легко могут быть идентифицированы в обычной клинической практике.

■ **Аллергическая БА:** наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто начинается в детстве, связан с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) в анамнезе или у родственников. Исследование индуцированной мокроты до лечения у пациентов с этим фенотипом БА часто выявляет эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с фенотипом аллергической БА обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными кортикостероидами (ИГКС).

■ **Неаллергическая БА:** некоторые взрослые имеют БА, не связанную с аллергией. Профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть нейтрофильным, эозинофильным или малогранулоцитарным. Эти пациенты часто отвечают не очень хорошо на ИГКС.

■ **БА с поздним дебютом:** у некоторых пациентов, особенно женщин, БА впервые возникает уже во взрослом возрасте. Эти больные чаще не имеют аллергии и требуют более высоких доз ИГКС или являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии.

■ **БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей:** некоторые пациенты с длительным анамнезом БА приобретают фиксированную обструкцию дыхательных путей,

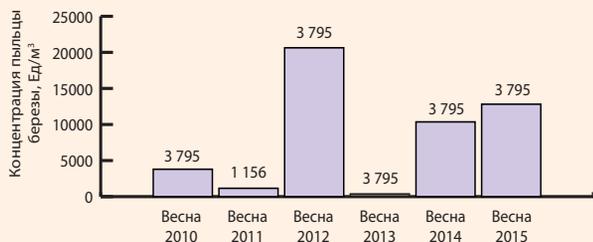
которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.

■ **БА у больных с ожирением:** некоторые пациенты с ожирением и БА имеют выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление.

Самым частым фенотипом БА, встречающимся более чем в 80% случаев детской астмы и более чем в 50% случаев БА у взрослых, является аллергическая, или, точнее, атопическая, астма, связанная с гиперпродукцией специфических IgE-антител против экзоаллергенов окружающей среды [2].

К наиболее распространенным внешним аллергенам относятся пыльца растений (деревьев, злаковых и сорных трав) и споры непатогенных плесневых грибов (*Alternaria* и *Cladosporium*). Содержание спор этих грибов в воздухе, равно как и пыльцы, носит строго сезонный характер: с ранней весны до поздней осени. Споры исчезают с первыми морозами и практически отсутствуют в воздухе в зимнее время. Паттерн доминирующих пыльцевых аллергенов зависит от географического региона и степени урбанизации. Например, для средней полосы РФ наиболее значимыми сезонными аллергенами является пыльца деревьев и луговых трав, тогда как для южных регионов – пыльца сорных трав. Хорошо известным фактом является существенно большая распространенность пыльцевой сенсибилизации среди жителей больших городов по сравнению с сельской местностью, что обусловлено воздействием аэрополлютантов: выхлопных газов, озона, оксида азота и диоксида серы, табачного дыма. Атмосферные поллютанты могут увеличивать аллергенные свойства пыльцы, нарушать барьерные функции слизистых дыхательных путей человека и усиливать симптомы аллергического заболевания (ринита и астмы) путем стимуляции механизмов назальной и бронхиальной реактивности, а некоторые из них, в частности дизельный выхлопной газ, могут стимулировать синтез IgE и аллергическое воспаление.

**Рисунок 1. Максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет по данным пыльцевого мониторинга ([www.allergology.ru](http://www.allergology.ru))**



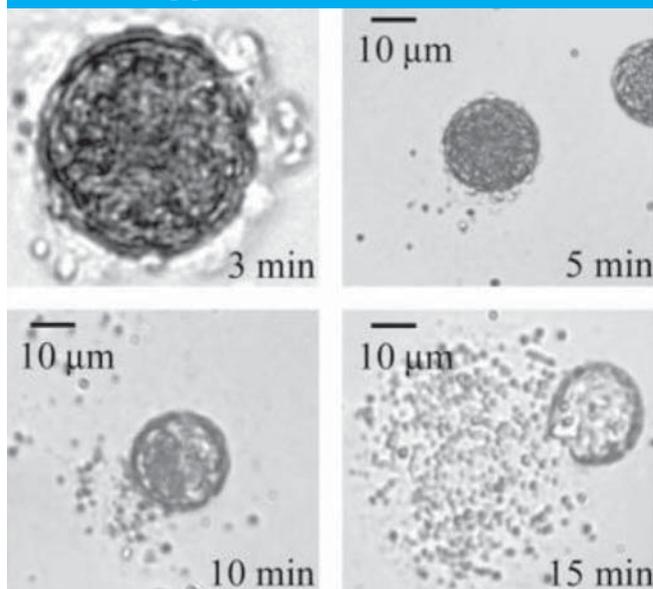
К аллергенам помещений, вызывающим atopические заболевания, относятся аллергены домашней пыли, аллергены животных, аллергены тараканов, а также плесневые и дрожжевые грибы (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*, *Rizopus*). Домашняя пыль – многокомпонентный аллерген: она включает в себя эпидермис человека и домашних животных, споры грибов, пыльцу растений, частицы тел, личинки, экскременты домашних насекомых, неорганические компоненты. Однако основным сенсibilизирующим компонентом домашней пыли являются клещи – пироглифиды (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*). У 50% больных БА выявляется клещевая сенсibilизация [3]. Следует отметить, что большинство пациентов, страдающих atopической астмой, сенсibilизированы к комбинации аллергенов. Исследование, проведенное автором несколько лет назад, показало, что половина взрослых больных atopической БА имеют сочтанную сенсibilизацию к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам, а моносенсibilизация к одной группе ингаляционных аллергенов была отмечена только у 16% больных [4]. Среди пыльцевых аллергенов доминировала по частоте сенсibilизации пыльца деревьев. Среди деревьев наибольшей аллергенной активностью обладает пыльца березы, что характерно для средней полосы России, в т. ч. для Московского региона.

На *рисунке 1* представлена максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет по данным пыльцевого мониторинга ([www.allergology.ru](http://www.allergology.ru)). Как видно из *рисунка 1*, самая высокая концентрация пыльцы березы в Москве наблюдалась в конце апреля 2012 г., когда в течение 3 дней отмечалась экстремально высокая концентрация пыльцы (от 15 066 до 20 634 пыльцевых зерен в м³ воздуха). Жители Москвы оказались свидетелями «пыльцевого шторма» – появления над городом желто-зеленых облаков, которые оказались скоплением пыльцы. Появление симптомов пыльцевой аллергии (поллиноза) возможно уже при концентрации пыльцы в воздухе от 10 до 50 пыльцевых зерен в м³. Закономерно, что чем выше концентрация пыльцы, тем тяжелее клинические симптомы, поэтому в апреле 2012 г. в Москве отмечалось резкое увеличение обращений пациентов за медицинской помощью и госпитализаций по поводу обострения пыльцевой БА, аллергического риноконъюнктивита.

Говоря о пыльцевой аллергии, нужно понимать, что основное значение имеют ветроопыляемые растения, пыльца которых выделяется в огромных количествах и легко разносится ветром. Размеры ее обычно составляют от 10 до 50 мкр, а содержащиеся в ней ферменты облегчают проникновение через слизистую оболочку глаз и носа. Вместе с тем размер пыльцевых зерен достаточно велик, чтобы проникнуть в нижние дыхательные пути, но именно астматические проявления в сезон цветения приводят к тяжелым осложнениям и госпитализации больных. Как оказалось, увлажнение пыльцы (намокание во время дождя) приводит к высвобождению из пыльцевого зерна мелких субчастиц размером 0,12–5 мкм, содержащих молекулы главных/мажорных аллергенов [5–7], а эти частицы могут легко проникать даже в мелкие бронхи и вызывать тяжелые астматические проявления. Такой феномен был продемонстрирован для пыльцы деревьев, в частности березы [5, 7], и злаковых трав [6]. Этим феноменом можно объяснить ухудшение состояния больных, наблюдающееся на фоне снижения концентрации пыльцы после дождя, зачастую коррелирующее с частотой госпитализаций пациентов, страдающих пыльцевой БА [8]. Можно предположить, что субмикронные частицы пыльцы, которые легко проникают в нижние дыхательные пути, представляют собой основной источник мажорных аллергенов и, собственно, являются причиной тяжелой астмы, связанной с сезоном пыления.

На *рисунке 2* представлен процесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05%-ном растворе  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , зафиксированный с помощью фазово-контрастной микроскопии [9].

**Рисунок 2. Процесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05%-ном растворе  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , зафиксированный с помощью фазово-контрастной микроскопии [9]**



мерно 35% из свежесобранных пыльцевых зерен амброзии образуют путем гидратации мелкие субчастицы, оставляя пустую оболочку зерна [9].

Таким образом, пыльцевая БА является распространенной и серьезной проблемой, обострения которой зачастую требуют госпитализации и назначения системных глюкокортикостероидов. Достижение, а главное поддержание контроля пыльцевой астмы в сезон цветения, является довольно трудной задачей и включает обязательную фармакотерапию и нефармакологические элиминационные мероприятия.

Примером успешно контролирующей симптомы пыльцевой БА фармакотерапии может быть применение комбинированного препарата будесонид/формотерол (БУД/ФОР, Симбикорт®) в режиме единого ингалятора (режим SMART: Symbicort Maintenance and Reliever Therapy), суть которого заключается в применении препарата как для длительного контроля в качестве базисной терапии, так и для купирования возникающих симптомов БА, что возможно благодаря быстрому наступлению бронхолитического эффекта формотерола (в течение 1–3 мин). Ниже приводится клинический пример контроля пыльцевой БА с помощью препарата Симбикорт® в режиме единого ингалятора.

**Пациентка Ксения М (20 лет)**, студентка, впервые обратилась за консультацией в апреле 2012 г. по поводу приступообразного кашля, свистящего дыхания, заложенности в груди, ринореи, чиханья, заложенности носа, нарушения сна (могла уснуть только сидя). Принимала антигистаминные и отхаркивающие препараты, сосудосуживающие назальные капли – без видимого эффекта.

■ Из анамнеза известно:

- атопический дерматит с 8 мес., пищевая аллергия к молоку и молочным продуктам, получала гидролизованные смеси; редукция симптомов дерматита после 5 лет;
- с 7–8 лет симптомы риноконъюнктивита весной (апрель – май) и при контакте с кошкой;
- с 12 лет каждую весну беспокоят симптомы обструктивного бронхита, который связывали с инфекцией и по поводу которого получала антибактериальную и бронхолитическую терапию;
- с 10–12 лет симптомы орального аллергического синдрома (ОАС) при употреблении орехов, некоторых сортов яблок, персиков, косточковых;
- у врача аллерголога-иммунолога не наблюдалась;
- в 18 лет весной (апрель 2012 г.) обращается за консультацией на кафедру клинической аллергологии РМАПО.

**Семейный анамнез:** у отца – поллиноз (аллергия к пыльце деревьев и сорных трав); у бабушки по линии отца – БА.

Результаты обследования (апрель 2012 г.):

- при физикальном осмотре выявлено резко ослабленное носовое дыхание, гиперемия конъюнктив, сухие свистящие хрипы в легких при аускультации.
- Спирометрия: ОФВ<sub>1</sub> – 64%, после 400 мкг сальбутамола ОФВ<sub>1</sub> – 91% (290 мл).
- Оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO): 58 ppb.

■ Эозинофилы крови – 14%.

Пациентке впервые в апреле 2012 г. поставлен диагноз «бронхиальная астма и аллергический риноконъюнктивит».

**Назначена терапия:**

- БУД/ФОР (Симбикорт®) 160/4,5 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день + по потребности (режим единого ингалятора, SMART).
- Мометазона фуруат 100 мкг в каждую ноздрю 1 раз в день.
- Антигистаминные препараты per os.
- Меры по минимизации контакта с пыльцевыми аллергенами и исключение из рациона продуктов с перекрестными аллергенными свойствами.

Повторный осмотр и обследование через две недели лечения продемонстрировали значимое улучшение состояния пациентки, нормализацию ночного сна, уменьшение кашля и одышки, облегчение носового дыхания, улучшение функции легких (ОФВ<sub>1</sub> – 84%). Максимальная частота дополнительных ингаляций Симбикорта составляла 2–3 раза в день. Пациентке рекомендовано продолжить назначенную терапию.

Очередной осмотр и обследование через 1,5 мес. продемонстрировали достижение контроля заболевания: отсутствие ночных симптомов БА и редкие дневные симптомы (< 2 раз в неделю), редкую потребность в дополнительных ингаляциях Симбикорта (< 2 раз в неделю), отсутствие астматических симптомов во время или после физической нагрузки. Пациентка возобновила занятия спортом (роликовые коньки).

Рекомендовано проведение аллергологического обследования осенью 2012 г.

Результаты обследования в ноябре 2012 г.:

- Жалоб нет, с августа 2012 г. на фоне базисной терапии Симбикортом, использует препарат по потребности реже двух раз в месяц (в режиме единого ингалятора).
- АСТ – 23 балла.
- При лор-осмотре патологии не выявлено.
- Спирометрия: ОФВ<sub>1</sub> – 92%; ФЖЕЛ – 97%; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 96,37%.

**Кожные прик-тесты с аллергенами:**

- гистамин 4 x 4 мм; т/контр – отрицат.,
- смесь деревьев 9 x 7 мм,
- береза 10 x 9 мм,
- ольха 4 x 5 мм,
- орешник 5 x 5 мм,
- клещ домашней пыли (Dermatophagoides pteronyssinus) 3 x 2 мм,
- кошка 4 x 5 мм,
- смесь сорных трав 4 x 4 мм.

Окончательный диагноз «бронхиальная астма, атопическая форма, контролируемая. Аллергический ринит, конъюнктивит, ремиссия. Аллергия к пыльце деревьев, шерсти кошки. Перекрестная пищевая аллергия (оральный аллергический синдром) к яблокам, орехам, косточковым. Латентная сенсibilизация к клещу домашней пыли, пыльце сорных трав».

Пациентке предложена аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) аллергенами пыльцы деревьев.

# Симбикорт® Турбухалер® в режиме SMART\* – один ингалятор для поддерживающей и симптоматической терапии БА



## Жизнь становится лучше, если правильные вещи вместе



- Снижает частоту обострений БА<sup>1</sup>
- Быстро облегчает симптомы<sup>2</sup>
- Действует на воспаление при каждой ингаляции<sup>2</sup>
- Обеспечивает достижение контроля БА<sup>1</sup>

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler)

Регистрационный номер: П N013167/01 (Изменение №2 от 21.02.2013); ЛСР-002623/07 (Изменение №2 от 21.02.2013). Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®, Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Состав: каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит в качестве активных веществ Будесонида 80 мкг и Формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг, Будесонида 160 мкг и Формотерола фумарата дигидрата 9 мкг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат. Показания к применению: бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и купирования приступов (недостаточно контролируемая приемом ингаляционных ГКС и  $\beta_2$ -адреностимуляторов короткого действия, в качестве терапии по требованию или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и  $\beta_2$ -адреностимуляторами длительного действия), ХОБЛ. Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ<sub>1</sub> <30% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия. Противопоказания: повышенная чувствительность к Будесониду, Формотеролу или ингалируемой лактозе, детский возраст до 6 лет при применении Будесонида/Формотерола 80/4,5 мкг и 160/4,5 мкг, детский возраст до 12 лет при применении Будесонида/Формотерола 320/9 мкг. С осторожностью: туберкулез легких (активная и неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитом, сахарный диабет, неконтролируемая гипокальциемия, идиопатический гипертрофический субаратеральный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала). Применение во время беременности и кормления грудью: нет клинических данных об использовании Симбикорта® или совместном использовании Формотерола и Будесонида во время беременности. Во время беременности Симбикорт® следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу Будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы. Неизвестно, проникает ли Формотерол или Будесонид в грудное молоко женщин. Симбикорт® может быть назначен кормящим женщинам, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка. Способ применения и дозы. Бронхиальная астма. А. Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза. 1–2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12–17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза – 1–2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза – 1–2 ингаляции два раза в день. В. Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симбикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. Подростки (12–17 лет): Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция два раза в день. Дети до 12 лет: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза не рекомендован детям до 12 лет ввиду отсутствия клинических данных. ХОБЛ. Взрослые: 2 ингаляции Симбикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Взрослые: Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза – 1 ингаляция два раза в день. Дети до 6 лет: Симбикорт® Турбухалер® не рекомендован детям до 6 лет. Побочное действие: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для  $\beta_2$ -адреномиметиков нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение, симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированных 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза, содержащий 60 или 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. \* SMART – Симбикорт® Турбухалер® в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов БА. 1. Rabe K. F., Pizzichini E. et al., Chest. 2006 Feb; 129(2): 246-256. 2. Balanag V. H. et al. Pulm. Pharmacol. Ther. 2006; 19(2): 139-147. Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг и 160/4,5 мкг. Регистрационное удостоверение П N013167/01. (Изменение от 17.10.2014).

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»  
Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 799 56 99, Факс: +7 (495) 799 56 98

SYM\_671 736 011\_06/02/2015

AstraZeneca

В последующие 3 года проводилась предсезонно-сезонная сублингвальная АСИТ аллергеном пыльцы березы (Сталораль «Аллерген пыльцы березы») на фоне фармакотерапии БА Симбикортом в режиме единого ингалятора. В процессе АСИТ отмечались локальные реакции в фазу наращивания дозы, проходящие преимущественно самостоятельно (несколько раз принимала антигистаминные препараты); симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей пациентка не отмечала, потребность в Симбикорте не изменилась. АСТ – 20–24 балла.

В мае 2015 г. закончила третий курс АСИТ Сталораль «Аллерген пыльцы березы». В апреле – июне 2013–2015 гг. применяла Симбикорт® в режиме единого ингалятора. Максимальная потребность в дополнительных ингаляциях препарата не превышала 2–3 раз в день в периоды высокой концентрации пыльцы деревьев в воздухе.

Таким образом, достижение и поддержание контроля пыльцевой астмы с помощью препарата Симбикорт®, назначенного в режиме единого ингалятора, позволило нашей пациентке не только избежать обострения БА, но и провести АСИТ, в результате чего отмечен выраженный клинический эффект: уменьшение симптомов риноконъюнктивита, астматических проявлений, а также лучшая переносимость фруктов (умеренный ОАС сохраняется лишь при употреблении лесных орехов).

Анализируя клиническую эффективность Симбикорта в режиме единого ингалятора при пыльцевой БА, следует отметить, что этот режим показан пациентам старше 18 лет с недостаточным контролем БА и необходимостью в частом применении коротко-действующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА). Высокая потребность в КДБА возникает у пациентов с пыльцевой астмой в период цветения, поэтому, назначая БУД/ФОР (Симбикорт®) в режиме SMART, мы получаем не только быстрый бронхолитический эффект от ингаляций препарата, но и дополнительный противовоспалительный эффект будесонида, ингалируемого одновременно с формотеролом для купирования симптомов, что

закономерно проявляется в дополнительном клиническом эффекте в отношении предотвращения развития обострений пыльцевой БА. Быстрое противовоспалительное действие ИГКС было продемонстрировано применением одной высокой дозы будесонида (2 400 мкг), приведшей уже через 6 ч после ингаляции к значительному уменьшению эозинофилов в мокроте и снижению бронхиальной гиперреактивности в тесте с гипертоническим раствором у больных легкой БА [10]. Кроме этого, была установлена зависимость эффекта будесонида от дозы и частоты применения во время периодов нестабильного течения астмы [11]. Увеличение не только дозы (от 400 до 1 600 мкг), но и кратности применения будесонида (от 2 до 4 раз в день в одной и той же суточной дозе) приводило к более выраженному улучшению функции легких и снижению эозинофильного воспаления, что, вероятно, также участвует в механизме защитного эффекта режима SMART в отношении обострений БА. В нескольких исследованиях продемонстрирован противовоспалительный эффект комбинации БУД/ФОР, который значимо превышает таковой монотерапии будесонидом. БУД/ФОР значительно редуцирует индуцированную специфическим аллергеном эозинофилию мокроты, раннюю и позднюю астматические реакции, предотвращает бронхиальную гиперреактивность и увеличение миофибробластов в подслизистом слое бронхов с одновременным уменьшением площади гладких мышц в ответ на провокацию аллергена [12]. Все это определяет эффективность препарата при пыльцевой БА.

В заключение хочется отметить, что применение БУД/ФОР в режиме единого ингалятора является эффективной стратегией не только в отношении профилактики обострений БА, но и в отношении контроля симптомов заболевания, что было показано как в рандомизированных клинических исследованиях [13], так и в исследованиях, выполненных в условиях реальной клинической практики [14, 15], и убедительно продемонстрировано в приведенном выше 3-летнем клиническом наблюдении за пациенткой с пыльцевой астмой.



#### ЛИТЕРАТУРА

- www.ginasthma.Com.
- Akdis C, Agache I. Global Atlas of Asthma. Published by the EAACI, 2013, 180 p.
- Calderon M, Linneberg A, Kleine-Tebbe J, et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J Allergy Clin Immunol*, 2015. 136: 38–48
- Ненашева Н.М. Клинические фенотипы atopической бронхиальной астмы. Диагностика и лечение. Saarbrücken, Germany, Palmarium Academic Publishing, 2012, 319 с.
- Schappi GF, Taylor PE, Staff IA, Rolland JM, Suphioglu C. Immunologic significance of respirable atmospheric starch granules containing major birch allergen Bet v 1. *Allergy*, 1999. 54: 478–83.
- Grote M, Vrtala S, Niederberger V, Valenta R, Reichelt R. Expulsion of allergen-containing materials from hydrated rye grass (*Lolium perenne*) pollen revealed by using immunogold field emission scanning and transmission electron microscopy. *J Allergy Clin Immunol.*, 2000. 105: 1140–5.
- Taylor PE, Flagan RC, Miguel AG, Valenta R, Glovsky MM. Birch pollen rupture and the release of aerosols of respirable allergens. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34: 1591–6.
- Wark PA, Simpson J, Hensley MJ, Gibson PG. Airway inflammation in thunderstorm asthma. *Clin Exp Allergy*, 2002. 32: 1750–6.
- Bacsi A, Choudhury BK, Dharajiya N, Sur S, Boldogh I. Subpollen particles: Carriers of allergenic proteins and oxidases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2006.118(4): 844–850.
- Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163: 32–36.
- Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 1982. 70(4): 288–98.
- Kelly M, O'Connor T, Leigh R, et al. Effects of budesonide and formoterol on allergen-induced airway responses, inflammation, and airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. 125: 349–56.
- Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res*, 2011. 12: 38.
- Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*, 2011. 6: 87–93.
- Nanshan Zhong, Jiangtao Lin, Parthiv Mehta, et al. Real-life Effectiveness of Budesonide/Formoterol Maintenance and Reliever Therapy in Asthma Patients Across Asia. *BMC Pulm Med.*, 2013. 13(22).

## Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

### Клифар-Госзакупки

Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
  - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
  - Показатели стандартизированы;
  - Доступны справочники МНН, АТС, EphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



**КЛИФАР**  
БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25  
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»  
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

# ХРОНИЧЕСКИЙ КАШЕЛЬ

## КТО ВИНОВАТ И ЧТО ДЕЛАТЬ?

**В данном обзоре литературы описана новая теория патогенеза хронического кашля. В последние годы открыты специфические кашлевые рецепторы и доказана ключевая роль изменения их чувствительности в развитии хронического кашля. На основе полученных данных сформулирована патогенетическая концепция хронического кашля как самостоятельного заболевания. Показаны гендерные и возрастные различия в распространенности хронического кашля и чувствительности кашлевых рецепторов.**

### Ключевые слова:

кашель  
кашлевая гиперчувствительность  
рецепторы TRP  
гастро-эзофагеальный рефлюкс  
гендерные различия  
лечение  
тиолы  
эрдостеин

### ВВЕДЕНИЕ

Кашель представляет собой крайне важную проблему практической пульмонологии. По данным британских ученых, ежедневным или еженедельным кашлем страдают в среднем около 12% населения [1].

В зависимости от длительности существования кашель подразделяется на острый (длительностью не более 3 нед.) и хронический (длительностью более 8 нед.). Острый кашель, как правило, возникает на фоне острой респираторной инфекции и в большинстве случаев прекращается в течение 3 нед. даже без специального лечения.

Кашель продолжительностью от 3 до 8 нед. называют подострым, или постинфекционным. Некоторые возбудители респираторных инфекций (вирусы гриппа и парагриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Bordetella pertussis*) вызывают острые заболевания с продолжительностью кашля до нескольких месяцев; нередко такой кашель сопровождается бронхиальной гиперреактивностью при отсутствии признаков бронхиальной астмы [2]. В большинстве случаев острый и подострый кашель прекращается даже без специального лечения, поэтому такие больные нечасто попадают в поле зрения врачей.

Хронический кашель сопровождает многие хронические респираторные заболевания, но в то же время вызывает разнообразные осложнения, самым серьезным из которых является беталепсия – синкопальные состояния на фоне кашлевых приступов. Частым осложнением хронического кашля, особенно у женщин, является недержа-

ние мочи, что существенно снижает качество жизни. Немаловажная психологическая проблема кашляющих больных – реакция окружающих на кашель, который в обществе ассоциируется прежде всего с туберкулезом или другими «опасными» инфекционными заболеваниями. Хронический кашель может вызывать социальную изоляцию, мешая выполнению профессиональных обязанностей, посещению театров и других общественных мест. Сохраняясь в течение многих лет, эти проблемы не только влияют на качество жизни, но и могут приводить к депрессивным состояниям [1].

### ПОНЯТИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ

Термин «хронический кашель» изначально применяли ко всем случаям длительного кашля на фоне хронических заболеваний: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рака легкого, идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и т. д. Однако по мере накопления новой научной информации смысл, вкладываемый в это понятие, менялся, и в 90-х гг. XX в. термин «хронический кашель» стали использовать только в тех случаях, когда при первоначальном рутинном обследовании больного (сбор анамнеза, рентгенография легких, клинический и биохимический анализы крови, спирометрия) причина кашля не обнаруживалась. Было продемонстрировано, что 24–33% таких случаев такого кашля обусловлены БА, 20–40% – ГЭР и 30–57% – хроническими заболеваниями носа и околоносовых пазух [1]. Таким образом,

**Хронический кашель сопровождает многие хронические респираторные заболевания, но в то же время вызывает разнообразные осложнения, самым серьезным из которых является беталепсия – синкопальные состояния на фоне кашлевых приступов**

было сформировано понятие «кашлевой триады», которая объединила наиболее частые причины хронического кашля: БА, ГЭР и синдром постназального затекания. Однако даже этот подход не мог объяснить генез кашля примерно у четверти больных, которых объединили в

группу «идиопатического кашля» [3]. Дальнейшие наблюдения позволили предположить, что кашель является самостоятельным патологическим состоянием, не связанным непосредственно с другими известными заболеваниями, но имеющим отдельный патогенез и несколько клинических фенотипов [4]. Именно эта концепция легла в основу теории кашлевой гиперчувствительности.

Синдром кашлевой гиперчувствительности включает кашель, не имеющий очевидных причин, сопровождающийся ощущением щекотания или раздражения в горле или за грудиной, дисфонией/охриплостью голоса и иногда дисфункцией голосовых связок (обструкцией верхних дыхательных путей). Синдром кашлевой гиперчувствительности применим не только к больным с хроническим идиопатическим кашлем, но и ко всем больным с кашлем, рефрактерным к стандартной терапии, в отличие от большинства людей, у которых в сходных клинических ситуациях кашель нередко прекращается без специального лечения [5]. Взаимосвязь синдрома кашлевой гиперчувствительности с другими заболеваниями (БА, ХОБЛ, бронхоэктазы, ИЛФ), которые также сопровождаются хроническим кашлем, требует дальнейшего уточнения.

У больных с синдромом кашлевой гиперчувствительности диапазон триггеров, провоцирующих кашель, весьма широк: это не только химическое воздействие табачного дыма или резких запахов на рецепторы в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, но и такие физиологические процессы, как речевая нагрузка [5]. В то же время кашлевую гиперчувствительность трудно доказать, поскольку сегодня в мире отсутствуют применимые в повседневной клинической практике диагностические методы для оценки кашлевого порога [4].

## ПАТОГЕНЕЗ КАШЛЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Гиперчувствительность кашлевого рефлекса чаще всего формируется на фоне острой инфекции верхних отделов дыхательных путей, которая является универсальным пусковым механизмом кашля. У большинства людей после элиминации возбудителя кашлевой рефлекс возвращается к нормальному уровню, но иногда острая респираторная инфекция становится началом хронического кашля. Несколько лет назад были открыты рецепторы TRPV (ваниллоидные рецепторы) и TRPA (анкириновые рецепторы), расположенные в стенках дыхательных путей и участвующие в активации кашлевого рефлекса. В исследованиях *in vitro* показано, что эти рецепторы могут активироваться под влиянием риновируса [6]. Таким образом, не исключено, что вирусная либо бактериальная инфекция может менять экспрессию генов, приводя к фенотипическим изменениям [5]. Патофизиологической основой хронического кашля может быть и генетическая предрасположенность в виде однонуклеотидного полиморфизма генов TRPV1 [7].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КАШЛЕВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Больные хроническим кашлем обычно кашляют в ответ на самые тривиальные раздражители, такие как парфюмерные запахи, смена температуры вдыхаемого воздуха, речевая нагрузка, смена положения тела. Кашлевая гиперчувствительность лежит в основе симптоматики многих заболеваний, проявляющихся в числе других признаков и хроническим кашлем: БА, хронического ринита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Однако не каждый больной, страдающий этими заболеваниями, будет иметь хронический кашель.

***Кашлевая гиперчувствительность лежит в основе симптоматики многих заболеваний, проявляющихся в числе других признаков и хроническим кашлем: БА, хронического ринита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни***

При БА бронхиальная гиперреактивность и эозинофильное воспаление дыхательных путей не связаны напрямую с кашлевым рефлексом; тем не менее недавно показано, что рецепторы TRPV1 участвуют в патогенезе рефрактерной БА [8]. Эозинофильное воспаление в дыхательных путях можно диагностировать по числу эозинофилов в клиническом анализе крови и в цитологическом анализе индуцированной мокроты, а также по концентрации оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе [5]. Характерной чертой эозинофильного воспаления является его реакция на терапию кортикостероидами, как системными, так и ингаляционными. В то же время у некоторых больных с хроническим кашлем и эозинофильным воспалением в дыхательных путях ингаляционные стероиды могут оказаться недостаточно эффективными, поэтому в таких ситуациях рекомендуется назначать системные стероиды [5].

При заболеваниях верхних дыхательных путей особое внимание еще недавно отводилось синдрому постназального затекания. Механическое раздражение носоглотки назальной слизью расценивалось как потенциальный механизм хронического кашля. Однако постназальное затекание – процесс физиологический. Сегодня взаимосвязь между хроническим ринитом и хроническим кашлем объясняется нарушением регуляции назальных афферентных нервных волокон [9].

Еще одной причиной хронического кашля длительное время считают ГЭР и аспирацию кислого желудочного содержимого. Однако сегодня известно, что далеко не всегда ГЭР является кислотным. Как кислотный, так и некислотный ГЭР вызывают воспаление в слизистой оболочке верхних отделов дыхательных путей в ответ на повреждение эпителия дыхательных путей пепсином, желчными кислотами или низким pH желудочного сока. Это воспаление, как и любое другое, повышает чувствительность рецепторов семейства TRP, вызывая хрониче-

ский кашель. Нижние дыхательные пути могут вовлекаться в этот процесс за счет аспирации [10]. У таких больных кашель может провоцироваться даже слабым раздражением рецепторов пищеварительного тракта. К сожалению, сегодня отсутствуют доступные методы объективизации некислотного ГЭР, и диагноз этого заболевания основывается только на анамнестических данных (кашель, связанный с приемом пищи и изменением положения тела, охриплость голоса, желание «прочистить горло», неприятный вкус во рту) [5].

**При изучении кашлевой чувствительности в провокационном тесте с капсаицином кашлевой порог не различался у мальчиков и девочек детского возраста, однако после наступления пубертатного периода кашлевая чувствительность у девочек значительно превышала таковую у мальчиков; эти различия сохранялись и в более старшем возрасте**

Таким образом, причиной «хронизации» кашля может быть различное сочетание биологических, неврологических, генетических иммунологических механизмов вместе с факторами окружающей среды (температура воздуха, инфекция, irritants, поллютанты), однако на сегодняшний день механизм формирования хронического кашля окончательно не выяснен.

## ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Хронический кашель преобладает у женщин среднего возраста вне зависимости от региона проживания и максимально распространен в перименопаузальном периоде (40–50 лет). Женщины страдают хроническим кашлем вдвое чаще мужчин. У женщин чаще возникает кашель на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [4].

При изучении кашлевой чувствительности в провокационном тесте с капсаицином кашлевой порог не различался у мальчиков и девочек детского возраста, однако после наступления пубертатного периода кашлевая чувствительность у девочек значительно превышала таковую у мальчиков; эти различия сохранялись и в более старшем возрасте. Ученые объясняют эти различия эволюционной защитой от аспирации во время беременности. В то же время нельзя считать единственной причиной гендерных различий эстрогены, т. к. хронический кашель и гиперреактивность кашлевого рефлекса наблюдаются у женщин и в постменопаузальном возрасте [4, 11].

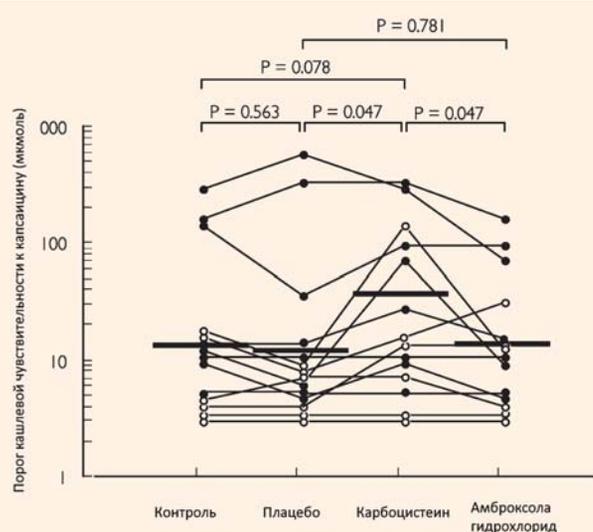
## ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ

На сегодняшний день не существует ни одного лекарственного препарата, способного эффективно влиять на хронический кашель. В последние годы предпринима-

лись попытки создать лекарственный препарат, блокирующий рецепторы TRPV1 и TPRA1, однако сложная структура молекулы и неблагоприятный фармакокинетический профиль стали препятствием внедрения этих препаратов в клиническую практику. Некоторая противокашлевая активность выявлена у опиатов (морфин, кодеин, декстрометорфан), нейрорептиков центрального действия (баклофен, амитриптилин и др.), местного анестетика лидокаина, макролидов, ингибиторов фосфодиэстераз (метилксантины, рофлумиласт), однако их широкому использованию с этой целью в клинической практике препятствуют побочные эффекты, отсутствие достаточной доказательной базы их противокашлевой эффективности [10]. Что касается существующих сегодня противокашлевых препаратов, муколитиков и бронходилататоров, то малочисленность исследований их эффективности при кашле не позволяет сделать уверенные выводы за или против их использования [12]. Однако кашляющие больные обращаются и будут обращаться к врачу независимо от уровня развития современной медицины.

В начале 2000-х гг. опубликовано два исследования, в которых показан противокашлевой эффект мукоактивного препарата карбоцистеина. Карбоцистеин является мукоактивным веществом с мукорегуляторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Не обладая прямым воздействием на бронхиальную слизь, карбоцистеин стимулирует выработку сиаломуцинов секреторными клетками слизистой оболочки и секреторными железами подслизистого слоя бронхиальной стенки, благодаря чему нормализуется соотношение фуко- и сиаломуцинов в бронхиальной слизи и улучшаются ее реологические свойства [13]. В основе этого эффекта, вероятно, лежит способность карбоцистеина повышать транспорт хлоридов через клеточную

**Рисунок 1. Изменение чувствительности кашлевых рецепторов на фоне лечения карбоцистеином, амброксолом и плацебо [14]**



мембрану бронхиального эпителия. Кроме того, карбоцистеин может уменьшать чувствительность кашлевых рецепторов, повышая порог кашлевой чувствительности у больных БА [14].

Впервые эти свойства карбоцистеина были продемонстрированы в экспериментальном исследовании: морских свинок сенсibilизировали различными аэрозольными аллергенами, некоторым из них затем вводили карбоцистеин интраперитонеально в разных дозах. Чувствительность кашлевых рецепторов определяли в ингаляционном провокационном тесте с капсаицином. Карбоцистеин в дозозависимом режиме уменьшал интенсивность кашля, вызванного ингаляцией капсаицина, не влияя на выраженность кашля у несенсибилизированных морских свинок. Авторы связывают полученный результат со способностью препарата восстанавливать активность нейтральной эндопептидазы, которая подавляется при повреждении бронхиального эпителия [15].

**На сегодняшний день не существует ни одного лекарственного препарата, способного эффективно влиять на хронический кашель**

Тремя годами позже эти свойства карбоцистеина были подтверждены в клиническом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 14 больных легкой и среднетяжелой стабильной БА. Помимо стандартной базисной терапии, пациенты принимали в течение 28 дней карбоцистеин, амброк-

сол или плацебо. Порог чувствительности кашлевых рецепторов, т. е. доза капсаицина, вызывающая кашель, был достоверно выше после приема карбоцистеина, чем после амброксола и плацебо, при отсутствии изменений в легочной функции больных за период исследования (рис. 1). На основании этого авторы пришли к заключению, что карбоцистеин обладает противокашлевым эффектом, по крайней мере у больных БА, включая и кашлевой вариант БА.

Таким образом, не исключено, что карбоцистеин может оказывать клинически значимое влияние на кашлевую гиперчувствительность у больных БА. Для уточнения дозы препарата, длительности лечения и других факторов, влияющих на реализацию этого эффекта, требуются дальнейшие исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы сделан значительный шаг в изучении патогенеза хронического кашля, а именно открыты специфические кашлевые рецепторы и доказана ключевая роль изменения их чувствительности в развитии этого состояния. На основе полученных данных сформулирована новая патогенетическая концепция хронического кашля как самостоятельного заболевания, которая позволяет объяснить возникновение хронического кашля в практически любой клинической ситуации, включая и т. н. идиопатический кашель. Новый взгляд на эту старую, но по-прежнему актуальную проблему вселяет надежду на появление в ближайшем будущем новых лекарственных препаратов патогенетической направленности для лечения хронического кашля.



## ЛИТЕРАТУРА

- Morice AH. Chronic cough: diagnosis, treatment and psychological consequences. *Breathe*, 2006. 3. 2: 165-174.
- Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006. 129. (Suppl. 1): 138S-146S.
- Faruqi S, Murdoch RD, Allum F, Morice AH. On the definition of chronic cough and current treatment pathways: an international qualitative study. *Cough*, 2014. 10. 5. doi: 10.1186/1745-9974-10-5.
- Morice AH. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*, 2013. 9: 14-17.
- Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG et al. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur. Respir. J.*, 2014. 44. 5: 1132-1148.
- Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac. Allergy*, 2014. 4 (1): 3-13.
- Smit LA, Kogevinas M, Anto JM et al. Transient receptor potential genes, smoking, occupational exposures and cough in adults. *Respir. Res.*, 2012. 13: 26.
- McGarvey LP, Butler CA, Stokesberry S et al. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014. 133. 3: 704-712.
- Plevkova J, Song WJ. Chronic cough in subjects with upper airway diseases: analysis of mechanisms and clinical applications. *Asia Pac. Allergy*, 2013. 3: 127-135.
- Morjaria LB, Dickinson RS, Morice AH. Novel antitussive strategies. *Drug Discovery Today*, 2013. 18: 380-388.
- Song WJ, Kim JY, Jo EJ et al. Capsaicin cough sensitivity is related to the older female predominant feature in chronic cough patients. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 2014. 6. 5: 401-408.
- Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014. 11. CD001831.
- Balsamo R, Lanata L, Egan CG. Mucoactive drugs. *Eur. Respir. Rev.*, 2010. 19. 116: 127-133.
- Ishiura Y, Fujimura M, Yamamori C et al. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2003. 55. 6: 504-510.
- Katayama N, Fujimura M, Akihito U et al. Effects of carbocysteine on antigen-induced increases in cough sensitivity and bronchial responsiveness in guinea pigs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001. 297. 3: 975-980.

# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

## ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСБИОЗА КИШЕЧНИКА

Данная статья посвящена вопросам физиологии и функциям нормальной микрофлоры кишечника; этиологии, патогенезу, клинической симптоматике и подходам к терапии дисбактериоза кишечника.

### Ключевые слова:

*дисбиоз, дисбактериоз, кишечник, микрофлора бактерии, условно-патогенный метаболическая активность, диарея, стресс классификация, диагностика, критерии*

**Д**исбактериоз (дисбиоз) кишечника – это клиническая совокупность нарушений в макроорганизме, вызванных изменением количественных соотношений, состава и свойств кишечной микрофлоры (нарушения микробиоценоза).

Под микробиоценозом кишечника понимают микрoэкологическую систему организма, сложившуюся в процессе филогенетического развития в пищеварительном тракте человека и животных. Микробная флора кишечника участвует во многих жизненно важных процессах макроорганизма, который, в свою очередь, является для нее средой обитания.

В последнее время широко используется термин «дисбиоз кишечника» (от *лат.* *dis* – затруднение, нарушение, расстройство и *bios* – жизнь). Дисбиоз – это нарушение функционирования и механизмов взаимодействия организма человека, его микрофлоры и окружающей среды [1, 2].

Дисбактериоз кишечника всегда вторичен и представляет собой клинико-лабораторный синдром, который развивается при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, характеризуясь изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры определенного биотопа, транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, а также метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами.

Основными проявлениями дисбактериоза являются: диарея (реже запоры), метеоризм, вздутие и боли в животе. В большинстве случаев у пациентов наблюдается непереносимость определенных пищевых продуктов, могут отмечаться общие аллергические реакции в виде кожного зуда, крапивницы, отека Квинке, бронхоспазма, полиартралгии. Характерны симптомы интоксикации (общее недомогание, отсутствие аппетита, головные боли, повышение температуры), рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей. У пациентов с дисбактериозом развивается синдром мальабсорбции [3].

С целью диагностики дисбактериоза кишечника выполняют посев кала на дисбактериоз, копрограмму, дыхательные тесты, бактериологическое исследование тощекишечного биоптата, соскоба, аспирата [4].

Лечение дисбактериоза кишечника осуществляется с помощью немедикаментозных методов (диетотерапия) и лекарственными препаратами различных фармакологических групп (антибактериальные препараты, бактериофаги, пробиотики, пребиотики) [1].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным Российской академии наук, почти у 90% населения России отмечаются различные патологические изменения микрофлоры, свидетельствующие о наличии у них дисбактериоза (дисбиоза) кишечника. [3] Согласно наблюдениям отечественных исследователей и клиницистов, дисбактериоз кишечника отмечается у 87% пациентов с хроническими колитами, у 90–92% – с острыми бактериальными кишечными заболеваниями, у 97,3% пациентов с ротавирусными гастроэнтеритами, 73% – с туберкулезом, 95,3% – с реактивными артритами, у 80% людей, по роду профессии занятых на производстве антибиотиков.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НОРМОБИОЦЕНОЗЕ И ДИСБИОЗЕ

В настоящее время нормальную микрофлору пищеварительного тракта человека рассматривают как совокупность бесконечного множества микробиоценозов, занимающих почти все экологические ниши (биотопы) на слизистых оболочках всех полостей организма, сообщающихся с внешней средой, а также на коже человека.

У каждого человека формируется индивидуальная микрофлора, с которой он проживает всю жизнь. Общее количество микроорганизмов в организме взрослого человека более чем в 10 раз превышает количество его собственных клеток. Количественное соотношение между различными микробными популяциями характеризуется определенной стабильностью и динамическим равновесием. Физиологическое равновесие качественного и количественного состава микрофлоры в условиях полного здоровья называется зубиозом, или нормобиоценозом.

Нормальную микрофлору следует рассматривать как качественное и количественное соотношение популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие организма хозяина, необходимое для сохранения здоровья. Нормальная микрофлора выполняет ряд важных функций, обеспечивающих колонизационную резистентность, антитоксическое действие, поддержание оптимального уровня метаболических и ферментативных процессов, иммунного статуса,

антимутагенной и антиканцерогенной активности, что достаточно полно отражено в ряде публикаций.

Нарушение одной из этих важнейших функций приводит к расстройству различных видов метаболизма, дефициту витаминов, минеральных веществ, снижению иммунитета, в результате чего возникают выраженные функциональные нарушения в пищеварительном тракте и организме в целом. Таким образом, роль дисбиотических расстройств в развитии ряда функциональных и органических заболеваний человека очевидна.

Вследствие нарушений микробиоценоза кишечника нарушается синтез и усвоение многих биологически активных веществ, снижается иммунобиологическая резистентность организма. Кроме того, дисбиоз кишечника является ведущим фактором в развитии хронических заболеваний пищеварительного тракта, с одной стороны, и отягощает течение основного заболевания – с другой. В ряде случаев дисбактериоз становится определяющим фактором в формировании патологического процесса в организме.

Многочисленные исследования подтверждают, что микрофлора является источником большого количества разнообразных промоторов опухолевого роста, играет ключевую роль при канцерогенезе толстой кишки.

Качественные и количественные изменения нормальной микрофлоры под воздействием различных экзогенных и эндогенных факторов приводят к нарушению зубиоза и формированию дисбактериоза, что свидетельствует о снижении резистентности организма и, как правило, отягощает течение основного заболевания, ухудшая его прогноз.

При дисбактериозе кишечника изменяются количественные соотношения и состав нормальной микрофлоры кишечника, что проявляется уменьшением количества или исчезновением микроорганизмов, составляющих ее в нормальных условиях, а также доминированием атипичных, редко встречающихся или не свойственных ей микроорганизмов. Согласно Отраслевому стандарту, дисбактериоз кишечника – это клинко-лабораторный синдром, возникающий при целом ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определенного биотопа, а также транслокацией различных ее представителей в несвойственные биотопы, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися клиническими симптомами у части пациентов.

В последние годы наблюдается неуклонный рост дисбиозов кишечника, что обусловлено усилением негативного воздействия химических факторов, ухудшением экологической обстановки, повышением радиационного фона, возрастанием стрессорных воздействий, массовым, бесконтрольным применением антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, а также неполноценным питанием [5, 6].

К основным причинам развития дисбактериоза кишечника относят экзогенные (дефицит питательных веществ и микронутриентов вследствие их недостаточного поступления, стрессы, лекарственные воздействия, радиацию) и эндогенные факторы (функциональные или органические заболевания ЖКТ, онкологические, инфекционно-аллергические и другие заболевания) [6].

Наличие дисбактериоза у больных с кишечными расстройствами является установленным фактом. Считается доказанным, что кишечные микроорганизмы могут стимулировать или замедлять моторику кишечника благодаря продукции мускулоактивных субстанций (брадикинина, простагландинов, морфиноподобных субстанций), изменению метаболизма желчных кислот. При этом в зависимости от состава микрофлоры в содержимом толстой кишки может меняться соотношение первичных и вторичных желчных кислот с накоплением тех из них, которые стимулируют перистальтику или замедляют ее [7].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДИСБАКТЕРИОЗА

Клиническая картина дисбактериоза может варьировать от отсутствия видимых клинических симптомов (за счет компенсаторных возможностей организма) до наличия тяжелых нарушений обменных процессов, причем выраженность микробиологических нарушений не всегда коррелирует с клиническими проявлениями.

При развитии микрoэкологических изменений в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) наиболее часто возникает диарея, которая может сопровождаться развитием аллергических реакций. По характеру и степени выраженности различных клинических проявлений дисбактериоза кишечника выделяют латентную (компенсированную) форму дисбактериоза, протекающую без выраженных клинических проявлений, а также клиническую (субкомпенсированную и декомпенсированную), при которых отмечаются те или иные клинические проявления, которые можно было бы связать с дисбиотическими нарушениями в кишечнике.

### Основные клинические проявления дисбактериоза

- **Диспептический синдром.** Наиболее постоянный синдром. Чаще всего проявляется диареей. Из-за частой дефекации у больных возникает тупая боль в заднем проходе, зуд и жжение кожи промежности и вокруг ануса, рецидивирующие трещины (аноректальный синдром). Часто отмечается метеоризм. Больные предъявляют жалобы на вздутие живота, урчание в животе. Характерны отрыжка и неприятный вкус во рту. Реже возникают запоры. В некоторых случаях наблюдается чередование поносов и запоров.
- **Болевой синдром.** Характеризуется болями в животе различного характера, различной локализации и степени выраженности.
- **Аллергические проявления.** Отмечаются в 80% случаев у взрослых пациентов и у 93–98% детей с дисбактериозом кишечника. Могут наблюдаться явления непереносимости определенных пищевых продуктов. Вскоре после употребления в пищу таких продуктов (в период от 5–10 мин до 3–4 ч) у больных появляются: обильный жидкий пенистый стул, вздутие и боль в животе, тошнота, рвота, снижение АД. Могут отмечаться общие аллергические реакции в виде кожного зуда, крапивницы, отека Квинке, бронхоспазма, полиартралгии.
- **Синдром мальабсорбции.** У пациентов появляются признаки дефицита различных нутриентов (симптомы белково-энергетической недостаточности, гиповитаминозы, анемия, неврологические нарушения, гипокальциемия), а их выраженность определяется степенью нарушения всасывания.

■ **Признаки интоксикации.** Проявляются общим недомоганием, отсутствием аппетита, головными болями, повышением температуры до субфебрильных цифр, нарушением физического развития (у детей).

■ **Иммунологические нарушения.** Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, грибковые поражения, лямблиоз, вирусные инфекции (герпес, цитомегаловирус) [8].

#### **Микробиологические критерии дисбактериоза**

■ Нарастание количества условно-патогенных микроорганизмов одного или нескольких видов в кишечнике при нормальном количестве бифидобактерий.

■ Нарастание одного или нескольких видов условно-патогенных микроорганизмов при умеренном снижении (на 1–2 порядка) концентрации бифидобактерий.

■ Снижение содержания облигатных представителей микробиоценоза (бифидобактерий и/или лактобацилл) без регистрируемого увеличения количества сапрофитной или условно-патогенной микрофлоры кишечника.

■ Умеренное или значительное (менее  $10^7$ ) снижение содержания бифидобактерий, сочетающееся с выраженными изменениями в аэробной микрофлоре: редукцией лактобацилл, появлением измененных форм кишечной палочки, обнаружением одного или нескольких представителей условно-патогенных микроорганизмов в высоких титрах (до  $10^7$ – $10^8$  КОЕ/г).

## ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время все большее применение в комплексной терапии ряда состояний, сопровождающихся дисбиозом и протекающих на фоне нарушенной нормальной микрофлоры организма человека, находят синбиотические препараты.

Синбиотики – это продукты, содержащие комбинацию пробиотиков и пребиотиков, взаимно усиливающих воздействие на физиологические функции организма и процессы обмена веществ. Их прием позволяет решить одновременно две задачи: во-первых, непосредственно восполнить баланс полезных микроорганизмов и, во-вторых, создать оптимальные условия для их жизнедеятельности за счет пребиотиков, выступающих в качестве питательного, энергетического и защитного субстрата. В настоящее время именно синбиотикам отдается предпочтение при устранении дисбиотических проявлений. Среди синбиотиков особое место занимают БАД линейки БИФИСТИМ®.

Помимо пробиотических компонентов, состоящих из нескольких видов штаммов бифидо- и лактобактерий в высокой концентрации ( $5 \times 10^9$  КОЕ в 1 дозе), БАД БИФИСТИМ® содержит необходимые вещества с пребиотическим действием – инулин, олигофруктозу, яблочный пектин, а также комплекс витаминов (А, группы В, С, D и др.). Благодаря такому сочетанию компонентов достигается максимальный синергический эффект: полезные бактерии эффективно поступают в кишечник, а пребиотики и витамины содействуют их активному размножению, создавая оптимальные условия для восстановления естественной микрофлоры. В свою очередь, БАД БИФИСТИМ® Форте состоит из пробиотических лиофилизированных культур

бифидо- и лактобактерий в высокой концентрации ( $5 \times 10^9$  КОЕ в 1 дозе) и пребиотиков: олигофруктозы и инулина. Не содержит витаминов. Линейка БАД БИФИСТИМ® производится с использованием уникальной запатентованной (Европейский патент №EP 1 514 553) биологической технологии LAB2PRO™. Технология LAB2PRO™ повышает защиту пробиотических лиофилизированных культур во время производства, транспортировки, срока годности и прохождения через пищеварительный тракт, в связи с чем бактерии устойчивы к воздействию плюсовых температур и действию кислой среды желудка и желчных кислот.

Благодаря двойному защитному покрытию LAB2PRO™ продукты БИФИСТИМ® и БИФИСТИМ® Форте не нужно хранить в холодильнике.

Серия БАД БИФИСТИМ® выпускается в двух формах:

**БАД БИФИСТИМ®** (таблетки жевательные по 2 г, порошок в пакетах-саше по 2 г).

**БАД БИФИСТИМ® Форте** (капсулы по 0,4 г).

Разнообразие форм выпуска дает возможность выбрать наиболее оптимальный вариант использования. Благодаря высокой концентрации пробиотических микроорганизмов ( $5 \times 10^9$  КОЕ) в одной дозе БАД БИФИСТИМ® и БАД БИФИСТИМ® Форте достаточно принимать по одной порции в день во время еды. Рекомендуемый курс приема 20–30 дней.

Помимо восстановления микрофлоры кишечника при дисбактериозе, серия БАД объединенного бренда БИФИСТИМ® может применяться: для стабилизации микрофлоры при недостаточности питания; при состояниях дезадаптации (в т. ч. выраженных физических и эмоциональных нагрузках, диарее путешественников); как дополнительный источник пробиотиков, пищевых волокон и витаминов; в комплексе диетических программ; в период беременности для улучшения работы кишечника; для улучшения пищеварения у пожилых людей, в связи с возрастными изменениями ферментных систем.

Таким образом, высокая концентрация пробиотических микроорганизмов ( $5 \times 10^9$  КОЕ в одной дозе), защищенная жизнеспособность микроорганизмов, кратность приема 1 раз в сутки, разнообразие форм выпуска и хранение вне холодильника выделяют линейку БАД БИФИСТИМ® как одну из комплексных синбиотиков последнего поколения в коррекции дисбиоза кишечника и других состояний, сопровождающихся нарушениями микрофлоры ЖКТ.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В. Применение пребиотиков для профилактики и лечения нарушенной микрофлоры у детей: учебно-методич. пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005. 24 с.
2. Блохина И.Н., Дорофейчук В.Г. Дисбактериозы. Л., 1979.
3. Инфекционные болезни у детей: под ред. В.Н. Тимченко. СПб.: «СпешЛит», 2006. 368–377.
4. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Дисбактериоз кишечника. Консилиум-Медикум. 2001. 3, 6.
5. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Белая О.Ф. Иерсинии, кампилобактерии и сальмонеллы при обострениях хронических заболеваний кишечника. Мат. 2 междунар. конф. «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями». СПб., 1998. 98–99.
6. Петровская В.Г., Марко О.П. Микрофлора человека в норме и патологии. М., 1976. 189 с.
7. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей: рук-во для практикующих врачей. М.: «Компания БОРГЕС», 2006. 239 с.
8. Gilbert DN. Infect Dis Clin Pract 1995, 4 (Suppl 2): S103–S9.

Е.Г. ДОДОВА<sup>1</sup>, Е.А. ГОРБУНОВА<sup>1</sup>, И.А. АПОЛИХИНА<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

# ПОСТАНТИБИОТИКОВАЯ ЭРА: БАКТЕРИОФАГИ КАК ЛЕЧЕБНАЯ СТРАТЕГИЯ

**В условиях тотальной антибиотикорезистентности микроорганизмов поиск новых способов борьбы с возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний становится жизненно важным. В создавшихся условиях использование бактериофагов является чрезвычайно перспективным. В данном обзоре проведен анализ научных исследований, посвященных применению бактериофагов при лечении инфекций в урологической, акушерской и гинекологической практике. Накопленный клинический опыт демонстрирует высокую эффективность и безопасность лечебно-профилактических препаратов с бактериофагами. Кроме того, чувствительность основных возбудителей урогенитальных инфекций к фагам все еще остается высокой, что обуславливает широкие возможности и перспективы фаготерапии при инфекционно-воспалительных урогинекологических заболеваниях.**

## Ключевые слова:

бактериофаг  
инфекции  
фаготерапия  
антибиотикорезистентность  
инфекционно-воспалительные заболевания

После открытия антибактериальных препаратов, обладающих селективным действием на микроорганизмы, сложилось впечатление, что наступила эпоха окончательной победы человека над инфекционно-воспалительными заболеваниями (ИВЗ). Но уже вскоре было обнаружено, что по мере расширения масштабов практического применения антибиотиков нарастало и число штаммов микроорганизмов, устойчивых к бактерицидному действию препаратов в результате адаптации и формирования устойчивых ассоциаций микроорганизмов в виде биопленок [1, 2]. Антибиотикорезистентность явилась важной социально-экономической проблемой, т.к. ИВЗ, вызванные устойчивыми штаммами, отличаются более длительным течением, частыми рецидивами, чаще требуют госпитализации и превышения срока пребывания в стационаре на 6–13 суток [3, 4].

В 2013 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила о критической ситуации: резком увеличении скорости распространения госпитальных инфекций, устойчивых к противомикробным препаратам, на фоне дефицита новых классов антибиотиков. По современным данным, более 60% возбудителей априори резистентны к большинству антибиотиков, а через 10–20 лет эта цифра будет близка к 100%. Особое беспокойство вызывает распространение внутрибольничных инфекций и рост частоты рецидивирующих или не поддающихся терапии заболеваний. Катастрофически нарастающая лекарственная невосприимчивость возбудителей негативно влияет на эффективность уже разработанных схем, приводит к повышению длительности заболевания и высокой веро-

ятности осложнений [5]. За последние 20 лет разработки новых антибиотиков, что требует внушительных экономических затрат, практически не проводились.

Распространенность грамотрицательных бактерий, в частности *Klebsiella spp.*, *E. coli* и *Proteus spp.*, становится чрезвычайно актуальной для клинической практики, т.к. их плазмидные ферменты способны разрушать цефалоспорины III и даже IV поколения. Особенно большую опасность представляет возбудитель инфекций мочевыводящих путей *E. coli*, устойчивый ко многим антибактериальным препаратам: фторхинолонам, ампициллину, ко-тримоксазолу, гентамицину [6]. Кроме того, в развитии осложненных форм течения воспалительных процессов в акушерской и гинекологической патологии возросла роль *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus faecium* и *P. aeruginosa*. Устойчивость к фторхинолонам является ненадуманной проблемой при лечении мочеполовых инфекций в России. Использование макролидов (азитромицина и кларитромицина) в качестве препаратов выбора при лечении инфекций в гинекологической практике привело к тому, что к ним выработалась устойчивость у метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA). Кроме

**По современным данным, более 60% возбудителей априори резистентны к большинству антибиотиков, а через 10–20 лет эта цифра будет близка к 100%**

того, в мире отмечается четкая тенденция роста резистентности к макролидам у *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, что ставит под угрозу этот жизненно важный класс АМП [3]. ИППП возникают чаще на фоне активизации условно-патогенной микрофлоры, и число таких случаев неуклонно растет, особенно в условиях агрессивной антибактериальной терапии инфекций и нацеленности на абсолютную стерильность нижнего отдела половых путей. По данным ВОЗ 2014 г., наблюдается крайне высокий уро-

вень резистентности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам, в т. ч. к пенициллинам, что обусловлено продукцией β-лактамаз, а также к цефтриаксону, являющемуся последним резервом лечения гонореи, в т. ч. при беременности. В мире люди погибают от метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*. Частота устойчивости к тетрациклинам среди наиболее клинически значимых микроорганизмов настолько высока, что уже не позволяет рассматривать их как средства выбора для лечения большинства инфекций [7, 8, 9]. Именно поэтому проблема антибиотикорезистентности стала одной из самых актуальных для человечества [10–12].

Кроме устойчивости к бактерицидному действию, причинами низкой эффективности антибиотиков является также недостаточная избирательность действия, из-за чего происходит гибель не только патогенных микроорганизмов, но и резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры. В результате этого процесс самоочищения слизистых урогенитального тракта нарушается, что приводит к росту патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и рецидивированию заболевания. Также отмечается низкая комплаентность в лечении у пациенток из-за возникновения неприятных побочных эффектов антибиотиков – диареи, тошноты, аллергических реакций и т. д. [13, 14].

В 2014 г. ВОЗ официально заявила о кризисе антибактериальной терапии, опубликовав доклад, суть которого сведена к выводу: «Мир вступил в постантибиотиковую эру» [5]. В данном аспекте приоритетными задачами стали: 1 – противодействие распространению резистентных микроорганизмов, 2 – поиск альтернатив для антибиотикотерапии. Одним из результатов такого поиска является вновь возросшее внимание к возможностям использования бактериофагов – специфических вирусов, уничтожающих строго определенные патогенные микроорганизмы [15].

Стремительно развивающиеся современные технологии секвенирования микробных геномов фагов и молекулярно-биологические методы способствовали более рациональному подходу к отбору и применению лечебных бактериофагов. В США бактериофаги одобрены для использования с 2007 г. [9], однако в Польше, Франции, бывшем Советском Союзе, а сейчас в России и Грузии использование лечебных фагов в клинической практике никогда полностью не прекращалось, и исследовательские работы продолжают до настоящего времени [15, 16].

По данным американских исследований (Kutter E., 2008), успех борьбы с бактериальной резистентностью обеспечивается соблюдением двух условий: первое – в грамотном отборе строго специфичных фагов против каждого вида бактерий и второе – в систематическом типировании патогенных бактерий с выявлением их фагочувствительности для своевременной коррекции состава фаговых коктейлей. Часто фаготерапия в комбинации с антибиотиками демонстрирует более эффективный результат, чем каждый вид лечения в отдельности. Поэтому применение бактериофагов не только в качестве монотерапии, но и

совместно с антибиотиками является одним из перспективных направлений современной терапии ИВЗ [17].

В зарубежной практике фаги используют в лечении ожоговой и хирургической инфекции, а также при ИВЗ лор-органов. Особенно эффективны бактериофаги при ИВЗ, вызванных резистентными к антибиотикам штаммами стафилококков и синегнойной палочки, в отличие от лечения антибиотиками, где эффективность не превышает 64%, при назначении бактериофагов эффективность терапии достигает 82%. При этом наибольшая эффективность фаготерапии наблюдается при внутривенном введении – 95% в сравнении с местной аппликацией препарата. Это свидетельствует о высокой чувствительности штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa*, в т. ч. устойчивых к антибиотикам, к гомологичным фагам. При тщательном подборе фаговых препаратов их действие сопоставимо и даже в некоторых случаях превосходит эффективность антибиотиков [18].

**Кроме устойчивости к бактерицидному действию, причинами низкой эффективности антибиотиков является также недостаточная избирательность действия, из-за чего происходит гибель не только патогенных микроорганизмов, но и резкое угнетение лактобацилл и другой физиологической флоры**

Данных об использовании бактериофагов в акушерской, гинекологической и урологической практике в зарубежной литературе в настоящее время крайне мало. Совершенно другая тенденция прослеживается в российских исследованиях, в которых имеется широкая доказательная база о клинической эффективности бактериофагов, которые активно используются для лечения патологии репродуктивной системы. Многолетнее клиническое использование препаратов с бактериофагами при инфекционных заболеваниях свидетельствует об их эффективности в 77–93% случаев [8, 10]. Часто встречающийся микст из возбудителей ИВЗ требует проведения комбинированной терапии, и в этом аспекте фаготерапия также имеет значимые преимущества, ведь комбинация бактериофагов не сопровождается их взаимодействием между собой и не ведет к изменению схем их применения.

Среди имеющихся лечебно-профилактических препаратов бактериофагов производства ФГУП «НПО «Микроген» в лечении урогинекологических заболеваний хорошо себя зарекомендовали комбинированные препараты, содержащие фаги к нескольким штаммам возбудителей – Пиобактериофаг поливалентный и Секстафаг, который содержит смесь фаголизатов бактерий *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* [19, 20].

В урологии наиболее остро стоит проблема антибиотикорезистентности к фторхинолонам и борьба с устойчивыми штаммами грамотрицательных бактерий. Одна из особенностей бактериофагов – возможность адаптации к циркулирующим среди населения бактериальным штам-

мам – возбудителям инфекций. Поэтому бактериофаги, адаптированные производителем к возбудителям определенной популяции населения, являются эффективной альтернативой антимикробным препаратам. Исследование фармакокинетики и адаптации препаратов бактериофагов к свежeweделенным возбудителям гнойно-воспалительных осложнений у урологических больных позволяет повысить число фагочувствительных штаммов на 10–40%. Высокий уровень выделения фагов с мочой через 2 ч после приема и, что важно, в более отдаленные сроки (через 3–6 сут.) свидетельствует о поддержании высокой концентрации фагов за счет размножения их на гомологичных фагочувствительных микроорганизмах. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования фагов в урологических стационарах для направленной борьбы с госпитальными инфекциями [21]. Микробиологические исследования доказали, что фагочувствительность нозокомиальных клинических культур, изолированных при инфекциях мочевого пузыря, составляет 70–93% для *S. aureus* и коагулазоотрицательных стафилококков, 68–75% для кишечной палочки и 43–61,5% для *P. aeruginosa*, что демонстрирует высокую эффективность бактериофагов, входящих в состав препаратов для лечения мочевых инфекций [11, 22].

В российской литературе описан огромный опыт эффективного лечения бактериофагами урологических больных. Еще в 90-х гг. доказана эффективность перорального применения комплексного пиобактериофага и его дополнительного введения по дренажам, что позволяет санировать мочевые пути в 87,5% случаев и достичь клиничко-лабораторного улучшения уже на 4–5-е сутки [22–24]. При сравнении путей введения бактериофагов для лечения гнойно-воспалительных заболеваний (пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь, хронический простатит) выявилось, что бактериологическая эффективность фаготерапии была более выраженной при пероральном приеме препаратов, достигая 77–93%, в отличие от локального применения фагов через дренажи, где эффективность не превышала 73–77%. Кроме того, эффективность пероральной фаготерапии была сопоставима с положительными результатами лечения ципрофлоксацином и намного выше, чем при антибиотикотерапии традиционными препаратами (гентамицин, налидиксовая кислота, цефазолин, ампиокс), что делает перспективным использование фаговых препаратов в лечении резистентных госпитальных инфекций [21].

Отдельную нишу фаготерапия занимает в борьбе с инфекционными заболеваниями в акушерстве и гинекологии. В исследованиях Ю.А. Захаровой в соавт. (2013) Секстафаг использовался в комплексной терапии пиелонефрита у беременных перорально и в виде вагинальных тампонов в течение 7–14 дней. При исследовании микрофлоры выяснилось, что самыми частыми возбудителями пиелонефрита являются *E. coli*, *S. pyogenes* и другие аэробные микроорганизмы, которые были высокочувствительны к фагам, содержащимся в данном препарате (74,9–90%), и сопоставимы с чувствительностью к антибиотикам – 52,7–96%. Положительная динамика клиничко- лабора-

торных показателей наблюдалась у всех пациенток. При этом фаготерапия снизила лекарственную нагрузку на организм беременной женщины в виде дополнительного назначения антибиотиков на 23,5% по сравнению со стандартным лечением. Необходимо особо отметить, что рецидив пиелонефрита перед родами наблюдался только у 9,4% беременных, получавших бактериофаги, что было значительно ниже, чем в группе лечения антибиотиками (33,3%). Преимуществом использования бактериофагов у женщин с пиелонефритом в период беременности явилось не только снижение на 15% частоты гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде, но и более редкое выявление инфекционной и соматической патологии у новорожденных [25].

В исследованиях Е.Л. Макаровой [26] изучалась эффективность лечения бактериофагами пиелонефрита у беременных с анемией. В результате было установлено, что при добавлении бактериофага к основному лечению риск преждевременных родов и осложнений родовой деятельности снижался в 2 раза. Кроме этого, улучшались показатели обмена железа и меди в сыворотке, которые приближались к нормальным значениям у здоровых беременных. Полученные результаты указывали на то, что бактериофаги опосредованно влияют на биохимический состав крови и механизмы антиоксидантной защиты организма, поэтому было рекомендовано исследовать данные показатели для оценки эффективности проведенного лечения [26].

**Фаготерапия снизила лекарственную нагрузку на организм беременной женщины в виде дополнительного назначения антибиотиков на 23,5% по сравнению со стандартным лечением**

Работы по изучению методов профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после кесарева сечения расширили возможности применения фагов в акушерстве и гинекологии. Например, по данным А.Г. Трушкова (2003), комплексный препарат бактериофагов Секстафаг, предварительно адаптированный к штаммам микрофлоры родильного отделения, применяли в виде интраоперационного орошения полости матки и перорального приема после операции. В результате было получено статистически значимое снижение гнойно-воспалительных осложнений у пациенток, получавших фагопрофилактику (18,7%), чем в группе стандартной антибиотикопрофилактики (26,7%), при этом сократилась длительность пребывания женщин в стационаре на 3,6 суток. Авторы также отмечают отсутствие негативного влияния на состояние физиологической микрофлоры биотопов влагалища и кишечника, что, несомненно, улучшает состояние больных [27]. Современные данные показывают, что орошение полости матки и ушиваемой раны Секстафагом и интравагинальное применение после операции обуславливает отсутствие послеоперационных осложнений (субинволюция матки, послеродовый эндометрит и др.) и

сопоставимо по эффективности со стандартной антибиотикопрофилактикой, но при этом безопасно для женщин с аллергическими реакциями на антибиотики, не влияет на лактацию и не обладает побочными эффектами [28].

Успешные результаты демонстрирует ряд исследований по применению фагов в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов половых путей и ВЗОМТ. Бактериофаги не только позволяют добиться бактериостатического эффекта путем направленного действия на широкий спектр возбудителей без оказания системного влияния, но и, по зарубежным данным [29], активизирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно важно при лечении длительно текущих и хронических заболеваний. Так, в исследовании М.М. Падруль в соавт. (2003) при лечении хронического эндометрита после определения чувствительности выделенных из полости матки возбудителей проводились внутриматочные инстилляции Секстафагом в течение 5 дней, после которых клиническое и микробиологическое выздоровление было достигнуто в 75% случаев. Эффект лечения был достигнут вследствие высокой чувствительности выделенной микрофлоры к фагам – более 80%, тогда как только к 2 антибиотикам она была выше 50% [30]. Интересно исследование сочетанного применения бактериофагов и инфракрасного лазера для лечения хронического неспецифического эндометрита, которое позволяет добиться элиминации возбудителей и стимулировать рецепторную активность эндометрия за счет физиотерапевтического воздействия. Особенно значимым для клинического результата является то, что литическая активность фаговых частиц под воздействием низкоинтенсивного инфракрасного лазерного спектра имеет выраженную тенденцию к усилению. После лечения, проведенного по данному алгоритму, купирование жалоб и клинических симптомов заболевания произошло у 84,4% женщин. Кроме этого, у 71,8% больных в течение 2 мес. по окончании лечения регистрируется снижение уровня ИЛ-6 в цервикальной слизи, которое достигается за счет сочетанного иммуномодулирующего действия бактериофагов и преформированного физического фактора. Данный метод хорошо зарекомендовал себя как этап подготовки и планирования беременности у пациенток с хроническим эндометритом [31].

По некоторым данным, хороший эффект в терапии ВЗОМТ достигается при совместном использовании озонированного раствора и бактериофагов. Проведенные российские исследования [32, 33] показали, что сочетанное лечение озоном и бактериофагами сопровождается не только выраженным клиническим эффектом и сокращением частоты рецидивов в течение года в 2,6 раза, но и нормализует показатели местного и системного иммунитета (повышение иммунорегуляторного индекса на 30%, снижение иммуноглобулинов крови, нормализация секреторного IgA и снижение ИЛ-6). При озонотерапии в комбинации с бактериофагами не оказывается влияния на лизирующую способность фагов, восстанавливается баланс антиоксидантной системы и снижаются сроки госпитализации на 4 дня, что экономически выгодно [32, 33].

Одним из перспективных направлений в гинекологии является фаготерапия рецидивирующих инфекций нижних отделов половых путей. Нарушения микроценоза влагалища и вагинит являются значимой проблемой, т. к. служат ко-фактором развития папилломавирусной инфекции, причиной осложнений родов и послеродового периода, невынашивания беременности и др. Поэтому поиск новых методов лечения данных состояний является актуальной проблемой современной гинекологии [2]. В исследованиях Ж.Д. Новаховой в соавт. (2014) при рецидивирующих нарушениях микроценоза и воспалительных заболеваний органов малого таза применялся хорошо зарекомендовавший себя поливалентный препарат Секстафаг. Было установлено, что клиническая и микробиологическая эффективность монотерапии в виде интравагинального введения полифага составила 85,7% по сравнению с 71,4% при интравагинальном введении метронидазола. Важно отметить, что при лечении бактериофагами частота рецидивов бактериального вагиноза и неспецифического вагинита на протяжении 6 мес. наблюдения после терапии снизилась в 4,2 раза. Авторы также отмечают высокую комплаентность пациенток к лечению и отсутствие аллергических реакций во время терапии фагами [34]. Кроме лечения ИВЗ нижних отделов половых путей, препараты с бактериофагами высокоэффективны в профилактике рецидивов воспаления, что демонстрирует отсутствие рецидива бактериального вагиноза и вагинита у 87,5% пациенток в течение 7 мес. после проведения фагопрофилактического курса [14].

В аналогичном исследовании Х.А. Белопольской (2012) отмечено, что при лечении бактериального вагиноза, клиническое улучшение происходило на 3–5 сут. быстрее в группе пациентов, применявших перорально и интравагинально бактериофаги, чем в группе с антибиотиками. Показатели микробного обсеменения вагинального отделяемого условно-патогенными микроорганизмами уменьшились с  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/мл до  $10^{3-4}$  КОЕ/мл в более сокращенные сроки (за 3–5 дней) у 88,1% женщин после бактериофаготерапии, тогда как в группе антибиотикотерапии положительный эффект был получен на 8–12-й день лишь у 52,7% пациенток. Особое значение имело восстановление нормобиоценоза влагалища, которое регистрировалось через 1 мес. после фаготерапии у 78,0% больных, а после лечения антибиотиками – у 30,6%. Учитывая строгую специфичность фагов к гомологичным возбудителям, количественный состав лактофлоры не изменялся после лечения. Кроме того, фаготерапия не вызывала побочных эффекты в виде кожной сыпи, тошноты, диареи, вульвовагинального кандидоза. Через 3, 6 и 12 мес. после лечения поливалентным бактериофагом сравнительная оценка клинических и микробиологических показателей характеризовалась восстановлением нормобиоценоза, а также более низкой частотой рецидивирования по сравнению с антибактериальной терапией. Наиболее эффективным оказалось использование бактериофагов в комбинации с антибиотиками. Как было отмечено в ранних работах, для эффективности фаготерапии необходимо исследовать чувствительность выделенной микрофлоры к лечебным фагам. В результате определения литической активности полива-

лентного бактериофага для штаммов, выделенных от больных с вагинитом и бактериальным вагинозом, чувствительность к основным возбудителям (стафилококки, кишечная палочка, протей, клебсиелла, синегнойная палочка) составила 55–76% случаев, что подтверждает эффективность их применения для данной патологии и указывает на сопоставимую с антибиотиками эффективность. Полученные результаты обеспечивают возможность выбора альтернативного метода лечения с помощью бактериофагов, что крайне важно при наличии противопоказаний к назначению антибиотиков, их непереносимости, а также резистентности возбудителей к антибиотикам [35].

На данном этапе накопленных знаний фундаментальной науки и имеющегося клинического опыта можно выделить следующий ряд преимуществ бактериофагов:

- строгое селективное действие, в т. ч. при наличии биопленок;
- отсутствие влияния на физиологическую микрофлору;
- стимуляция факторов специфического и неспецифического иммунитета (что особенно значимо при лечении рецидивирующих воспалительных заболеваний);

- возможность применения у пациентов с аллергическими реакциями к антибиотикам;
- полная совместимость с любыми лекарственными средствами;
- отсутствие токсических и тератогенных эффектов;
- безопасность приема во время беременности;
- отсутствие побочных эффектов;
- сокращение длительности лечения за счет быстрого действия и глубокого проникновения в очаг инфекции [14, 17].

Необходимо отметить, что наиболее приемлемым является использование комплексных препаратов, содержащих фаги к нескольким штаммам возбудителей, что дает возможность проводить терапию с учетом полимикробной этиологии урогенитальных инфекций.

На основании анализа данных, имеющихся в настоящее время, становятся очевидными широкие возможности и перспективы использования бактериофагов в акушерстве, гинекологии и урологии. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать повышению эффективности лечения инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов П.В., Давыдов А.И. Смешанные вульвовагинальные инфекции - проблемы терапии и экстренной профилактики. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2006. 2(5): 16-19.
2. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотики? *Cons. Med.*, 2011. 6: 45-49.
3. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Рафальский В.В. Антибиотикорезистентность как угроза национальной безопасности: фокус на мероприятиях в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения. Резолюция. Справочник поликлинического врача. 2014. 7: 60-63.
4. Mitchell J Schwaber, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum b-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2007. 60 (5): 913-920.
5. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO, 2014. 256 p.
6. Радзинский В.Е., Полина М.Л. Биоценоз влагалища и противомикробная терапия: бездействие от незнания – ятрогенная? *Status Praesens*. 2009. 6: 34-7.
7. Perepanova TS, Kozlov RS, Dekhnic AV et al. Choice of antibacterial drugs in urinary infection. *Urologija*, 2012: 4–8.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2007 (464 с): 20-23.
9. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и соавт. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011). *Клин. микробиология и антимикроб. Химиотерапия*, 2012. 14: 280–302.
10. Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Игнатьев Г.М. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов: краткий обзор производства и применения. *Биопрепараты*, 2013. 4(48):4-6.
11. Бондаренко В.М. Новые горизонты бактериофаготерапии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 4: 1-10
12. Щербенков И.М. Бактериофаги. Что мы знаем о них? Современные возможности фаготерапии в практике врача-педиатра. *Медицинский совет*, 2013. 3.
13. Падруль М.М., Кобаидзе Е.Г., Олина А.А., Садыхова Г.К. «Ренессанс» фаготерапии воспалительных процессов. Современные проблемы науки и образования. 2015. 1.
14. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Чурганова А.А. Альтернатива антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии. *РМЖ*, 2015. 1: 14-15.
15. Elizabeth Kutter. Phage therapy: bacteriophages as antibiotics. 1997: 35-42.
16. Дарбеева О.С., Майская Л.М., Парфенюк Р.Л., Дурманова З.В. Пути совершенствования лечебно-профилактических бактериофагов. *Биопрепараты*. 2010. 3(39): 53-54.
17. Elizabeth Kutter. Chapter: Phage Therapy. *Practical Handbook of Microbiology*, Second Edition. 2008: 713-730.
18. Sulakvelidze A, Atlavidze Z, Vorris JG. Bacteriophage therapy (minireview). *Antimicrob Agents Chemother.*, 2001. 45(3): 649-659.
19. Захаренко С.М. Бактериофаги: современные аспекты применения, перспективы на будущее. *Медицинский совет*, 2013. 10.
20. Государственный реестр лекарственных средств. Секстафаг. ЛС-001049.
21. Парфенюк Р.Л. Микробиологические основы пероральной фаготерапии гнойно-воспалительных заболеваний, Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2004; 21 с.
22. Перепанова Т.С., Дарбеева О.С., Майская Л.М. и др. Эффективность препаратов бактериофагов при лечении воспалительных урологических заболеваний. *Урология и нефрология*, 1995. 5: 14-17.
23. Пушкарёв А.М. Этиотропная терапия инфекции мочевых путей в послеоперационном периоде поливалентными бактериофагами: Автореф. дис. канд. мед.наук. Уфа. 1999: 24 с.
24. Кисина В.И., Перепанова Т.С., Забиров К.И. и др. Фаготерапии воспалительных урогенитальных заболеваний у женщин. *Вест. дерматол. венерол.* 1996. 5: 45-48.
25. Захарова Ю.А., Николаева А.М., Падруль М.М. Лечебно-профилактические препараты бактериофагов в терапии беременных с пиелонефритом: опыт практического использова-
- ния, отдаленные результаты. *Медицинский совет*, 2013. 8: 58-62.
26. Макарова Е.Л. Клинико-биохимические исследования у беременных с пиелонефритом при лечении бактериофагами. Автореф. дис. канд. мед.наук. Пермь. 2008: 21 с.
27. Трушков А.Г. Фагопрофилактика как метод предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений при абдоминальном родоразрешении: Автореф. дис. канд. мед.наук. Пермь. 2003: 21 с.
28. Буданов П.В., Новахова Ж.Д., Кабисашвили М.К., Шубина Т.И. Метод профилактики инфекционных осложнений кесарева сечения. *Медицинский совет*, 2015. 3: 70-73.
29. Weber-Dąbrowska B, Zimecki M, Krugel M, Kochanowska I, Łusiak-Szelachowska M. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Advances in Medical Sciences*, 2006. 51: 242-244.
30. Падруль М.М., Меззи Х, Олина А.А. Применение бактериофага в лечении хронического эндометрита. Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М., 2003. 287 с.
31. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А. Оценка роли бактериофагов в этиотропной терапии инфекционно-воспалительных процессов на примере лечения хронического неспецифического эндометрита. Взгляд клинициста. *Трудный пациент*, 2013. 8-9 (11): 6-10.
32. Мотовилова Т.М., Гречканев Г.О., Горшунова Л.Г. Перспективы совместного применения озono- и бактериофаготерапии в лечении воспалительных заболеваний гениталий. *Медицинский альманах*, 2014. 5(35): 91-93.
33. Никишов Н.Н., Д'Мелло Ч.Р., Гречканев Г.О. Сочетание озono- и бактериофаготерапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний придатков матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2008. 4(8): 66-70.
34. Новахова Ж.Д., Буданов П.В., Стрижаков А.Н., Чурганова А.А. Современные возможности селективной антибактериальной терапии в акушерстве и гинекологии. *Трудный пациент*, 2014. 12: 36-39.
35. Белопольская Х.А., Сидорова И.С., Шахгиреева Л.С., Белопольский А.А. Возможность фаговой терапии гинекологической инфекции. *Трудный пациент*, 2014. 9: 6-8.

С.И. ГАМИДОВ<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, Р.И. ОВЧИННИКОВ<sup>1</sup>, к.м.н., А.Ю. ПОПОВА<sup>1,2</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Отделение андрологии и урологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России

# НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИЛДЕНАФИЛА В ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

В настоящее время существует большое количество эффективных методов медикаментозного лечения эректильной дисфункции (ЭД). Выбор метода лечения определяется его инвазивностью. В случае недостаточной эффективности от менее инвазивной методики переходят к более инвазивной. Таким образом, большинство клиницистов начинают лечение с назначения пероральных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), при недостаточной эффективности которых назначают другие пероральные препараты, интракавернозные инъекции или вакуумные устройства. Возможно также проведение комбинированного лечения. При неэффективности подобных методик возможно проведение оперативных вмешательств.

## Ключевые слова:

эректильная дисфункция  
фармакотерапия  
ингибиторы фосфодиэстеразы-5  
силденафил

## СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТ – ПЕРВЫЙ ИНГИБИТОР ФДЭ-5

Ингибиторы ФДЭ-5 являются высокоэффективными и безопасными пероральными препаратами для лечения ЭД и рекомендуются в качестве средств «первой линии» [1]. Количество больных, принимающих эти препараты, продолжает увеличиваться параллельно с ростом распространенности ЭД.

В 1998 г. для клинического применения был одобрен препарат силденафила цитрат, получивший широкую известность. Этот момент не просто стал точкой отсчета существования на фармакологическом рынке очередного лекарственного средства. Он оказался началом новой эры в области сексуальной медицины, ознаменовавшейся настоящим прорывом в фундаментальной и клинической сферах, а также в общественном восприятии сексуальной патологии.

Силденафил стал первым эффективным и безопасным пероральным препаратом для лечения ЭД. История открытия силденафила является примером того, как случайное наблюдение может оказать огромное влияние на ход научного прогресса. В процессе клинических испытаний нового антиангинального препарата исследователи отметили, что, хотя прием лекарства не сопровождается значимым клиническим улучшением течения стенокардии, у многих больных он приводит к развитию своеобразного «побочного эффекта», заключавшегося в улучшении эректильной функции. Это наблюдение стало

причиной изучения возможности применения данного вещества в лечении ЭД.

Впрочем, не следует думать, что открытие силденафила было простой удачей. Ему предшествовало накопление знаний о роли оксида азота NO в обеспечении нормального функционального состояния сердечно-сосудистой системы, начало которому положили Furchgott и Zawadzki [2].

Открытие силденафила, селективного ингибитора ФДЭ-5, стало причиной многочисленных фундаментальных исследований, показавших, что именно этот тип фермента доминирует в кавернозной ткани, что обеспечивает селективность воздействия препарата. Следует отметить, что эти исследования позволили также выяснить механизмы действия и других, уже длительное время применявшихся в клинической практике препаратов, в частности папаверина и простагландина E1 [3], и значительно расширить знания о механизме эрекции и его нарушениях, приводящих к ЭД.

**Силденафил стал первым эффективным и безопасным пероральным препаратом для лечения ЭД. История открытия силденафила является примером того, как случайное наблюдение может оказать огромное влияние на ход научного прогресса**

Большое влияние появление силденафила оказало и на клинические исследования в области сексуальной медицины. В последние годы были уточнены терминология и разработаны новые определения разных форм сексуальных нарушений. Клинические испытания силденафила стали стимулом для создания новых дневников и анкет для оценки состояния сексуальной функции мужчин. Анализ демографических показателей участников

крупномасштабных клинических испытаний позволил выявить факторы риска ЭД, что, в свою очередь, способствовало пониманию ее патогенеза.

Появление силденафила имело огромный общественный резонанс. Большое количество больных ЭД, ранее не обращавшихся к врачам, получили надежду на излечение, и к настоящему времени миллионы мужчин во всем мире вернулись к нормальной сексуальной жизни благодаря приему этого препарата.

Дозу препарата подбирают путем титрования, начиная с 50 мг, с последующим изменением дозы (либо уменьшение до 25 мг, либо увеличение до 100 мг) в зависимости от эффекта и переносимости. Силденафил принимается 1 раз в день, за 1 ч до предполагаемого полового акта. Действие препарата начинается через 40–60 мин после приема и сохраняется в течение 3–5 ч, а по некоторым данным, и до 12 ч [3]. Важно отметить, что прием препарата сам по себе не приводит к возникновению эрекции и для начала его действия необходима сексуальная стимуляция.

Силденафил противопоказан пациентам, принимающим нитраты, пациентам с гипотензией, с тяжелой печеночной недостаточностью (препарат метаболизируется печеночным цитохромом P450 3A4) и больным с пигментной ретинопатией.

Клиническая эффективность силденафила оценена в многочисленных исследованиях, проведенных по всему миру. Carson и соавт. объединили данные, полученные в 11 дважды слепых плацебо-контролируемых исследованиях, включавших в общей сложности почти 3 000 больных с ЭД. Через 12 нед. после начала приема препарата улучшение эрекции отметили 76% мужчин, получавших силденафил, и 22%, получавших плацебо, при этом процент успешных попыток совершения полового акта составил 66 и 26% в первой и второй группе соответственно. Эффективность различных доз силденафила составила 65% для 25 мг, 74% для 50 мг и 82% для 100 мг. Высокая эффективность силденафила отмечена в разных возрастных группах. Так, среди больных в возрасте моложе и старше 65 лет эффективность силденафила составила 77,6 и 69,2% соответственно. Достоверно более высокая эффективность силденафила, по сравнению с плацебо, также имела место у больных с ЭД разной степени тяжести и разной этиологии [4].

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭД У ОСОБЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ

Как известно, *артериальная гипертензия* является одним из факторов риска ЭД. Хотя силденафил обладает некоторым гипотензивным действием, этот препарат безопасен у пациентов с артериальной гипертензией как получающих, так и не получающих гипотензивные препараты [5, 6]. Эффективность силденафила у больных ЭД, страдающих артериальной гипертензией, высока. Среди больных с артериальной гипертензией различного происхождения прием плацебо и силденафила сопровождался улучшением эрекции у 18 и 70% больных соот-

ветственно. Среди мужчин, принимавших два и более гипотензивных препарата, эти показатели составили 17,6 и 71% [6].

Другим хорошо известным фактором риска ЭД является *курение*. Эффективность силденафила среди курильщиков не уступала таковой среди некурящих (80 и 74% соответственно) [4].

Во многих эпидемиологических исследованиях показано, что *депрессия* является второй по распространенности после сердечно-сосудистых факторов риска причиной развития ЭД. Кроме того, наличие ЭД утяжеляет депрессивную симптоматику. Лечение силденафилом не только было высокоэффективным у больных с депрессией в отношении улучшения эректильной функции, но также сопровождалось снижением выраженности депрессивных проявлений [7].

**Открытие силденафила, селективного ингибитора ФДЭ-5, стало причиной многочисленных фундаментальных исследований, показавших, что именно этот тип фермента доминирует в кавернозной ткани, что обеспечивает селективность воздействия препарата**

Различные *неврологические заболевания*, как уже говорилось выше, также могут являться причиной развития ЭД. По данным исследований, эффективность силденафила среди пациентов с паркинсонизмом, рассеянным склерозом и травмами спинного мозга превышает 80%, что соответствует данным, полученным в общей популяции больных с ЭД [8].

Особыми группами больных с ЭД, трудно поддающимися лечению, являются пациенты с *сахарным диабетом* (СД) и перенесшие радикальную простатэктомию (РП).

У больных с СД эффективность силденафила зависит от тяжести течения СД и наличия его осложнений. Так, в исследовании Carson и соавт. среди больных СД без осложнений улучшение эрекции отметили 8% больных, получавших плацебо, и 69%, получавших силденафил. При наличии одного осложнения эти показатели составили 12 и 43%, а двух – 10 и 43% соответственно. Во всех группах эффективность силденафила была достоверно более высокой по сравнению с плацебо [4].

Эффективность лечения ЭД после РП определяется рядом факторов. По данным Raina и соавт., лечение силденафилом было эффективным у 71,7% больных после двухсторонней нервосберегающей РП, у 50% после односторонней нервосберегающей РП и лишь у 15% пациентов с ЭД после не нервосберегающей операции [9].

Кроме этого, особенностью течения ЭД у подобных больных является возможность прогрессивного улучшения эрекции в течение до 4 лет после операции, в связи с чем окончательно о неэффективности того или иного метода лечения можно судить только через несколько лет после операции. Это подтверждается данными

обследования 316 пациентов с ЭД после РП, в 95% случаев носившей двусторонний нервосберегающий характер. Эффективность силденафила составила 26% в течение первых 6 мес., 36% – в период с 6 до 12 мес., 50% – с 12 по 18 мес. и 60% с 18 до 24 мес. после операции [10].

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ СИЛДЕНАФИЛА

Несмотря на высокую эффективность силденафила, сохраняется определенное количество пациентов, у которых прием этого препарата не приводит к улучшению эрекции. Во многих случаях это связано с неправильным приемом лекарства [11]. Пациентам, особенно в начале лечения, следует рекомендовать принимать силденафил натощак не менее чем за 30 мин до начала сексуальных действий. Важно также объяснять больным, что действие препарата развивается только на фоне адекватного сексуального возбуждения и в значительной степени зависит от него. Во многих случаях лечение следует начинать со 100 мг, что позволит получить максимальный ответ уже в начале лечения и внушит пациентам уверенность в успехе лечения. Кроме того, исследования показали, что у части больных максимальный эффект силденафила достигается к 6–8-му приему, в связи с чем у многих больных окончательная оценка эффективности препарата должна производиться после нескольких попыток его применения.

***Большое количество больных ЭД, ранее не обращавшихся к врачам, получили надежду на излечение, и к настоящему времени миллионы мужчин во всем мире вернулись к нормальной сексуальной жизни благодаря приему этого препарата***

Заслуживает внимания работа Eisenhardt и соавт., которые обнаружили, что клиническая эффективность силденафила зависит от генетических факторов. При анализе взаимосвязи между полиморфизмом генов GNB3 C825T и ACE I/D было обнаружено, что в группе носителей аллели GNB3 825C силденафил был эффективен лишь у 50% мужчин, в то же время среди обладателей генотипа TT этот показатель превышал 90%. Схожие результаты были получены и в отношении полиморфизма ACE I/D – среди носителей аллели ACE D эффективность силденафила не превышала 50%, в то время как у мужчин с генотипом II она составила 75% [12].

Долговременная эффективность силденафила также была исследована Montorsi и соавт., опросившими 2 618 пациентов, принимавших препарат в течение 3 лет. В целом 96% из этих больных были удовлетворены лечением и лишь 1,6% прекратили его в связи с низкой эффективностью. Лабораторные исследования также не подтвердили существование эффекта тахифилаксии при приеме силденафила [13].

Важной характеристикой любого фармакологического препарата являются его побочные эффекты. К числу наиболее частых побочных эффектов при приеме силденафила относятся головная боль (7%), покраснение лица (7%), головокружение (2%), диспепсические расстройства (1,8%), заложенность носа (1,4%) и нарушения зрения, обычно в форме голубого окрашивания предметов (1,2%). В большинстве исследований частота побочных эффектов и отказов от лечения в результате их развития была сопоставима в группах больных, получавших силденафил и плацебо. Следует также отметить, что частота побочных эффектов снижается по мере приема препарата. Так, в исследовании Carson частота всех побочных эффектов, кроме нарушений зрения и диспепсических расстройств, снижалась в течение приема препарата. Головные боли в начале исследования отмечали 7% больных ЭД, а после 16 нед. – менее 1%, частота головокружений также снизилась с 7% до менее чем 1%, а заложенности носа с 1,4% до менее чем 0,5% [14]. Важным обстоятельством является также и то, что две трети больных в процессе проведения этого исследования увеличивали дозу силденафила. Таким образом, при длительном приеме частота большинства побочных эффектов силденафила не превышает таковую для плацебо.

Все больший интерес привлекает возможность применения силденафила при различных заболеваниях, помимо ЭД. В исследовании Saigam и соавт. оценивалось влияние силденафила на выраженность нарушений мочеиспускания у больных с ЭД. Через 1 и 3 мес. после начала лечения отмечено значительное снижение тяжести симптомов нижних мочевых путей, которое сопровождалось улучшением эректильной функции [15].

Прием силденафила приводит к улучшению состояния пациентов с первичной и вторичной легочной гипертензией. Еще одним из возможных направлений будущих исследований силденафила является применение данного препарата в лечении эндотелиальной дисфункции.

## БЕЗОПАСНОСТЬ СЕКСУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Половой акт в большинстве случаев сопровождается физической нагрузкой. Это заставляет часть людей, и в первую очередь мужчин, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и их партнерш, беспокоиться о возможности развития различных осложнений вследствие сексуальной активности, что может привести к ограничению или полному отказу от нее. Эти опасения подкрепляются историями об известных людях, смерть которых якобы имела место во время полового акта. В то же время данные исследований показывают, что риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, страдающих кардиологической патологией, во время и непосредственно после сексуальной активности хотя и существует, но является относительно невысоким. К примеру, риск развития инфаркта миокарда у здорового 50-летнего мужчины в течение года составляет 1%. В результа-

те сексуальной активности этот риск возрастает до 1,01% у здорового мужчины и до 1,1% у мужчины с подтвержденным диагнозом ИБС [16]. Абсолютный риск развития сердечно-сосудистых осложнений для здорового мужчины составляет один шанс из миллиона. Этот показатель возрастает до двух шансов из миллиона в течение двух часов после полового акта для здорового мужчины и до 20 шансов из миллиона для мужчины, страдающего ИБС.

***Силденафил противопоказан пациентам, принимающим нитраты, пациентам с гипотензией, с тяжелой печеночной недостаточностью (препарат метаболизируется печеночным цитохромом P450 3A4) и больным с пигментной ретинопатией***

Во время полового акта в среднем максимальная частота сердечных сокращений мужчины достигает 120–130 уд/мин, при этом систолическое артериальное давление повышается до 150–180 мм рт. ст. Эти показатели имеют место в течение лишь 3–5 мин при средней длительности полового акта от 5 до 15 мин. Уровень нагрузки на сердце принято выражать в метаболических эквивалентах (МЕТ). Один МЕТ соответствует энергетической потребности, выраженной в потреблении кислорода в покое, которое составляет 3,5 мл кислорода/кг массы тела в минуту. В большинстве случаев при сексуальной активности с привычной партнершей нагрузка составляет 2–3 МЕТ, при максимальном значении 5–6 МЕТ в зависимости от интенсивности и позы. Это соответствует прохождению 1,5 км в течение 20 мин или подъему на 20 ступеней в течение 10 с. Все вышеизложенное указывает на то, что сексуальная активность в привычных условиях и со знакомой партнершей не представляет как для здорового мужчины, так и для больного ИБС большую опасность, чем различные формы повседневной физической активности.

С целью стандартизации оценки кардиального риска у мужчин с ИБС, возобновляющих сексуальную активность, создано несколько рекомендаций, наиболее широко известными среди которых являются Принстонские рекомендации [16]. В соответствии с этими рекомендациями все пациенты разделяются на 3 группы риска в зависимости от количества имеющихся у них факторов риска ИБС и/или тяжести сердечно-сосудистой патологии. Большая часть пациентов относится к группе низкого риска и не нуждается в дополнительном кардиологическом обследовании перед возобновлением половой активности, которая для них не представляет опасности. Больные из группы среднего риска нуждаются в дополнительном кардиологическом обследовании, после которого их относят к группе низкого или высокого риска. У пациентов из группы высокого риска имеет место тяжелая сердечно-сосудистая патология, сопровождающаяся выраженной сердечной недостаточностью. Эти больные нуж-

даются в проведении специализированного лечения, после которого вновь рассматривается вопрос об опасности для них сексуальной активности [16].

После внедрения в клинику первого ингибитора ФДЭ-5 силденафила стали появляться сообщения о развитии серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда и внезапную коронарную смерть у людей, принимавших данный препарат. Однако в дальнейшем многочисленные исследования показали, что применение силденафила не сопровождается клинически значимыми изменениями показателей гемодинамики и сердечной деятельности в покое и при нагрузке, как у здоровых лиц, так и у больных ИБС, а также у пациентов, получающих гипотензивные препараты. Важно отметить, что оценку показателей гемодинамики и сердечной деятельности проводили при нагрузках, которые имеют место во время полового акта. Эти данные получили подтверждение и при длительном клиническом наблюдении.

**ИЗМЕНЕНИЯ КАВЕРНОЗНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ГЕМОДИНАМИКИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ**

Для оценки влияния силденафила на кавернозную электрическую активность и гемодинамику полового члена мы провели собственное исследование. 291 больной с ЭД различной этиологии в возрасте 21–73 лет (в среднем  $59,1 \pm 14,7$  года) после обследования, включавшего анкетирование «Международный индекс эректильной функции» (МИЭФ), фармакодоплерографию (ФДГ) и электромиографию (ЭМГ) полового члена, были разделены на группы, сопоставимые по возрасту, степени тяжести, предположительной этиологии и патогенезу ЭД. В группу силденафила вошел 81 пациент, принимавший 25–100 мг силденафила за 1 ч до полового акта в течение 6 мес. Контрольное обследование, проводившееся ежемесячно, включало анкетирование МИЭФ, ФДГ и ЭМГ полового члена.

***Среди больных в возрасте моложе и старше 65 лет эффективность силденафила составила 77,6 и 69,2% соответственно. Достоверно более высокая эффективность силденафила, по сравнению с плацебо, также имела место у больных с ЭД разной степени тяжести и разной этиологии***

Показатель «эректильная функция» МИЭФ при лечении силденафилом возрос на 61,7% ( $p < 0,05$ ). При ФДГ после лечения силденафилом пиковая систолическая скорость в кавернозных артериях и индекс резистентности возросли на 16,1 и 34,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). Конечная диастолическая скорость достоверно уменьшилась на 27,2% ( $p < 0,05$ ). При ЭМГ полового члена за время лечения силденафилом доля норморефлекторных ЭМГ-кривых увеличилась на 43,2%, а количество арефлекторных ЭМГ-кривых достоверно сократилось на 73,2% ( $p < 0,05$ ) [17].

Таким образом, по результатам ФДГ силденафил оказывает влияние на показатели как артериального, так и венозного кровотока в половом члене, что делает его показанным при васкулогенной ЭД в первую очередь. При ЭМГ наблюдалось улучшение кавернозной электрической активности при лечении силденафилем, очевидно за счет улучшения гемодинамики полового члена и оксигенации кавернозной ткани. Кроме того, по результатам анкетирования МИЭФ силденафил дает быстрый и стойкий реабилитационный эффект.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность силденафила оценена в большом количестве исследований, проведенных во многих странах мира. Прием препарата приводит к улучшению эректильной функции у больных разного возраста, независимо от этиологии, тяжести и длительности течения ЭД. Эффективность препарата носит долгосрочный характер. Силденафил оказывает влияние на показатели как артериального, так и венозного кровотока в половом члене, что делает его показанным при васкулогенной ЭД

**Лечение силденафилем не только было высокоэффективным у больных с депрессией в отношении улучшения эректильной функции, но также сопровождалось снижением выраженности депрессивных проявлений**

в первую очередь. При лечении наблюдается улучшение кавернозной электрической активности, что оправдывает его применение и при нейрогенной ЭД. По результатам анкетирования МИЭФ силденафил дает быстрый и стойкий лечебный эффект, его эффективность и безопасность оценивается как хорошая. Как при краткосрочном применении, так и при длительном применении силденафил не вызывает зависимости и привыкания. Появление на рынке нового препарата силденафила Олмакс Стронг, производимого в соответствии с европейскими стандартами качества и одновременно доступного по цене, делает терапевтический арсенал уролога-андролога более разнообразным и позволяет повысить качество жизни большего числа пациентов с ЭД.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Wespes E, Amar E, Hatzichristou D et al. EAU Guidelines on Erectile Dysfunction: An Update. *Eur Urol* 2006; 49: 806-815.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288: 373-376.
3. Krane RJ. Changes in ED therapy in the Viagra era. *World J Urol* 2001; 19: 23-24.
4. Carson CC, Burnett AL, Levine LA, Nehra A. The efficacy of Sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60: 12-27.
5. Vandi Y, Klein L, Nassar S et al. Effects of Sildenafil citrate on blood pressure in normotensive and hypertensive men. *Urology* 2002; 59: 747-752.
6. Kloner RA, Brown M, Prisant LM et al. Effects of Sildenafil in patients with erectile dysfunction taking anti-hypertensive therapy. Sildenafil Study Group. *Am J Hypertens* 2001; 14: 70-73.
7. Numberg HG, Seidman SN, Gelenberg AJ et al. Depression, antidepressant therapies, and erectile dysfunction: clinical trials of Sildenafil citrate (Viagra) in treated and untreated patients with depression. *Urology* 2002; 60: 58-66.
8. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 700-705.
9. Raina R, Laken MM, Agarwal A et al. Long-term effect of Sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: a 3-year follow-up. *Urology* 2003; 62:110-115.
10. Begg CB, Riedel ER, Bach PB et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1138-1144.
11. McCullough AR, Barada JH, Fawzy A et al. Achieving treatment optimization with Sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60: 28-37.
12. Eisenhardt A, Siffert W. Genetic risk factors for erectile dysfunction and genetic determinants of drug response - on the way to improve drug safety? *Herz* 2003; 28: 304-313.
13. Steers WD. Tachyphylaxis and phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Urol* 2002; 168: 207-209.
14. Carson CC. Sildenafil citrate treatment for erectile dysfunction: rate of adverse events decreases with time. *J Urol* 2002; 167 (suppl): 179-183.
15. Sariam K, Kulinsbaya E, McNicholas TA et al. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BIU Int* 2002; 90: 836-839.
16. Nehra A, Jackson G, Miner M et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(8): 766-78.
17. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. Силденафил цитрат в лечении мужчин с эректильной дисфункцией. *Урология* 2014; 6: 99-103.
18. Mulhall JP. Understanding erectile dysfunction medication preference studies. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 367-373.
19. Тевлин К.Б., Брук Ю.Ф. Вопросы выбора ингибитора ФДЭ-5: эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013; 2: 46-50.

## ЛЕЧЕНИЕ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Высокое качество\*\*

## БОЛЬШАЯ ПАЛИТРА ФОРМ ВЫПУСКА<sup>2</sup>

индивидуальный подход к каждому пациенту

## СТОЙКИЙ ЭФФЕКТ ДО 12 ЧАСОВ<sup>1</sup>

у 74 % мужчин

## НАСТУПЛЕНИЕ ЭФФЕКТА

только при сексуальной стимуляции<sup>2</sup>

## СОВМЕСТИМ\* С АЛКОГОЛЕМ<sup>3</sup>

1. Moncada I., Jara j., Subira D., Castano I., Hernandez C. *Efficacy of sildenafil citrate at 12 hours after dosing: reexploring the therapeutic window.* Eur Urol. 2004; 46:357-361. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Олмакс Стронг. 3. S.J. Leslie et al. No adverse hemodynamic interaction between sildafil and red wine. Clin Pharmacol Ther 2004;76:365-70.

\*Черезмерное употребление алкоголя приводит к резкому снижению артериального давления и развитию эректильной дисфункции.

\*\*Имеются противопоказания. Полную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению.

### На правах рекламы.

Только для медицинских и фармацевтических работников.

**Actavis**

000 «Актавис», Москва, Б. Ордынка, 40, стр. 4  
Тел. +7 (495) 644-44-14, www.actavis.ru

# Олмакс Стронг

Силденафил

Лечение эректильной дисфункции

Яркие ощущения  
и уверенный результат!

ЛП-002629



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Е.Р. ГОРИНА, Е.А. ВОЛКОВ, д.м.н., профессор, С.Н. ЕРМОЛЬЕВ, д.м.н., профессор  
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, кафедра гериатрической стоматологии

# ДИНАМИЧЕСКИЙ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

## У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ

Представлены результаты обследования 75 пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формой плоского лишая в возрасте 45–64 лет, из них 28 женщин и 22 мужчины. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц в возрасте 20–25 лет. Исследования проводили методом оценки динамического электрохимического потенциала у пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формой плоского лишая. Полученные результаты при регистрации динамического электрохимического потенциала позволяют подтвердить диагноз заболевания слизистой оболочки рта и оценить эффективность проведенного лечения наряду с лабораторными методами исследования.

### Ключевые слова:

слизистая оболочка рта (СОР)

плоский лишай

электрохимический потенциал полости рта

**З**аболевания слизистой оболочки рта (СОР) занимают особое место в стоматологической практике. На сегодняшний день ряд аспектов диагностики заболеваний слизистой оболочки рта нуждается в углубленном изучении, оценке эффективности, разработке алгоритмов применения [1, 2]. Трудности, возникающие при исследованиях патологии СОР, во многом связаны с отсутствием научно обоснованных методик и соответствующего измерительного оборудования. Недостаток комплексной диагностики заболеваний СОР приводит к тому, что принятие решений врачом на всех этапах лечения осуществляется в условиях ряда неопределенностей [2]. В связи с этим актуальным является вопрос о разработке и совершенствовании функциональных методов исследования для диагностики и контроля эффективности лечения пациентов с заболеваниями СОР.

**Цель работы:** изучить состояние слизистой оболочки рта с помощью метода измерения динамического электрохимического потенциала у пациентов с типичной и эрозивно-язвенной формой плоского лишая (ПЛ).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 75 пациентов, из них 28 женщин и 22 мужчины с патологией СОР в возрасте 45–64 лет. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых студентов МГМСУ без соматической патологии и интактной СОР в возрасте 20–25 лет. Изучение состояния слизистой оболочки рта проводили у пациен-

тов с типичной и эрозивно-язвенной формой плоского лишая путем измерения электрохимического потенциала (ЭХП). Для сравнительной оценки влияние электрохимической активности на заболевание ПЛ проводили измерение ЭХП до и после лечения.

Для регистрации электрохимического потенциала использовали цифровой компьютеризированный мультиметр APPA109N с гальванической развязкой от электрической сети (рис. 1). Стандартный комплект электродов прибора не позволял измерять электрохимический потенциал на слизистой оболочке рта. В связи с этим нами был модифицирован активный электрод, который подключался к данному прибору, а в качестве пассивного электрода был использован электрод сравнения ЭВЛ-1м3 (рис. 2). Активный электрод представлен пластинкой из нержавеющей стали округлой формы (рис. 3). Площадь



Рисунок 1. Цифровой компьютеризированный мультиметр APPA109N

**Рисунок 2. Хлорсеребряный электрод сравнения ЭВЛ-1м3**

а – раствор KCL;  
б – электролитический ключ



контакта электрода со слизистой оболочкой рта была постоянной при любых измерениях. Хлорсеребряный электрод сравнения ЭВЛ-1м3, заполненный раствором KCL, заканчивался съемным стерильным электролитическим ключом, представленным в виде эндодонтической канюли (рис. 2а, б). Выходное отверстие канюли имеет постоянный диаметр и обеспечивает медленное, равномерное, капельное стекание раствора. Одноразовый электролитический ключ заполняли физиологическим раствором NaCl, который, в свою очередь, изолировал прямое попадание насыщенного раствора KCL, что позволяло безопасно проводить измерения на слизистой оболочке рта.

Методику измерения динамического ЭХП проводили следующим образом: электрод сравнения ЭВЛ-1м3 с электролитическим ключом прикладывали в подъязычную

область, т.к. в этом месте происходит максимальное скопления слюны (электролита), а активный электрод на исследуемый участок слизистой оболочки рта (рис. 4). Измерение проводили при постоянном токе с напряжением (20V) поочередно на следующие участки СОР: правой щеки и левой щеки по линии смыкания зубов, на дорсальной поверхности языка и на участке твердого нёба по проекции зубов 1.6 и 2.6 (рис. 5). Полученные результаты динамического исследования ЭХП каждого пациента фиксировались в базе данных цифрового компьютеризированного мультиметра APPA109N и измерялись в мкА.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования электрохимического потенциала слизистой оболочки полости рта показали, что у пациентов контрольной группы

**Рисунок 3. Активный электрод**



**Рисунок 4. Методика измерения динамического электрохимического потенциала**



**Рисунок 5. Методика наложения активного электрода для измерения электрохимических потенциалов слизистой оболочки рта**

а – наложение активного электрода по линии смыкания зубов 1.6 и б – 2.6; в – на спинке языка, г – на твердое нёбо

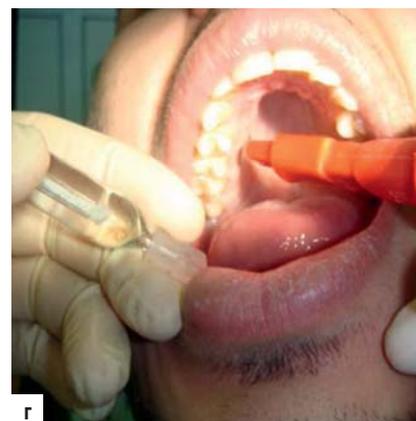
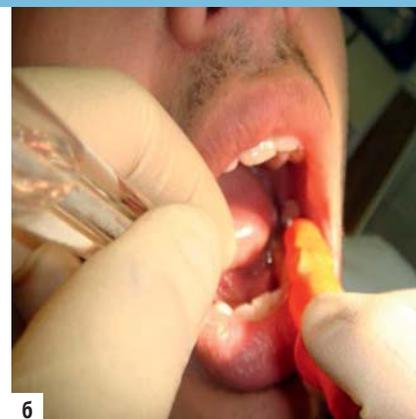
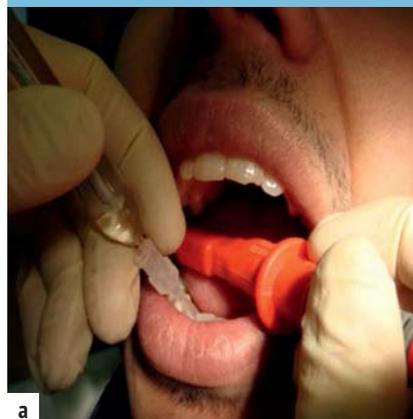


Рисунок 6. ЭХП у пациентов с типичной формой ПЛ в сравнении с показателями контрольной группы

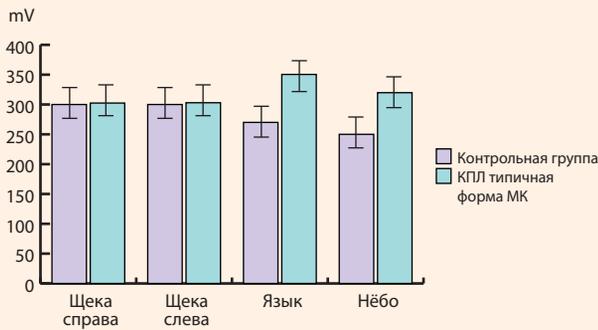


Рисунок 7. ЭХП у пациентов с эрозивно-язвенной форме ПЛ в сравнении с показателями контрольной группы

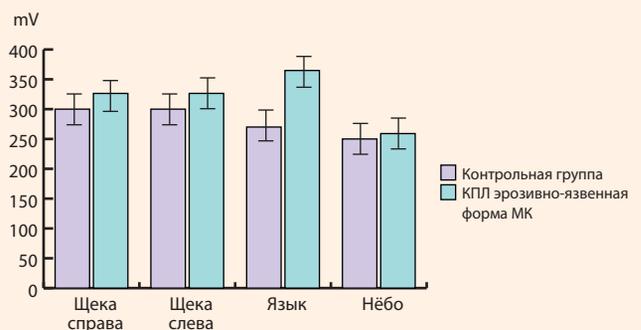


Рисунок 8. Показатели ЭХП до и после лечения у пациентов с типичной формой ПЛ

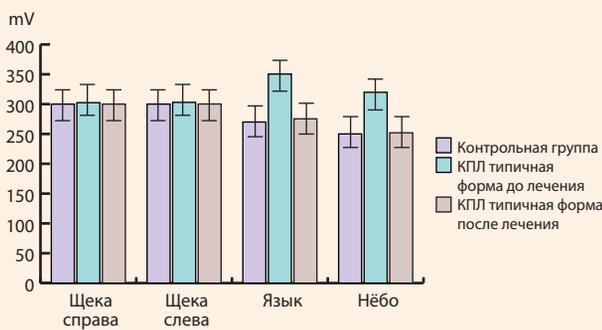
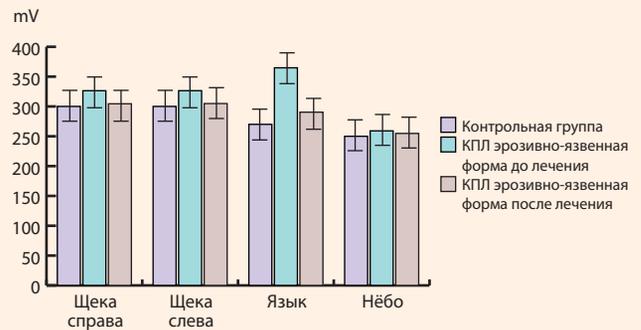


Рисунок 9. Показатели ЭХП до и после лечения у пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ



средние значения ЭХП в области правой и левой щеки были одинаковы и составили  $U = 300 \pm 9,07$  mV. Средние значения ЭХП слизистой оболочки спинки языка  $U = 250 \pm 6,7$  mV, а слизистой оболочки твердого нёба  $U = 270 \pm 5,76$  mV.

У пациентов с типичной формой плоского лишая в области правой и левой щеки показатели ЭХП были в пределах нормы. Результаты, полученные со слизистой оболочки спинки языка, были выше значений контрольной группы на 29,7% и составили  $U = 350,43 \pm 5,81$  mV,  $p < 0,001$ , а значение СО твердого нёба было в пределах  $U = 319,83 \pm 6,74$  mV,  $p < 0,001$ , что также свидетельствует о повышенном ЭХП по сравнению с контрольной группой на 27,9% (рис. 6).

**Результаты, полученные при исследовании пациентов с типичной формой ПЛ после лечения, показали равномерное снижение показателей ЭХП в сторону значений контрольной группы на всех участках измерения СОР**

Результаты, полученные при измерении ЭХП у пациентов с эрозивно-язвенной формой плоского лишая в области правой и левой щеки, почти не отличались между

собой и составили  $U = 326,37 \pm 4,6$  mV и  $U = 326,41 \pm 3,9$  mV соответственно ( $p < 0,001$ ), что было на 8,7 и 8,8% выше значений контрольной группы. Показатели ЭХП, полученные с дорсальной поверхности языка, были выше всех участков измерения на 35,1% и составили  $U = 364,79 \pm 6,8$  mV,  $p < 0,001$ , а на нёбе  $U = 259,04 \pm 6,7$  mV,  $p < 0,05$ , это соответствовало увеличению ЭХП на 3,6% в сравнении с результатами контрольной группы исследования (рис. 7).

Результаты, полученные при исследовании пациентов с типичной формой ПЛ после лечения, показали равномерное снижение показателей ЭХП в сторону значений контрольной группы на всех участках измерения СОР и были в пределах  $U = 300,4 \pm 6,73$  mV и  $U = 300,22 \pm 6,05$  mV в области правой и левой щеки. Результаты, полученные с дорсальной поверхности языка, составили  $U = 275,35 \pm 6,39$  mV,  $p < 0,05$ , а на слизистой оболочке нёба  $U = 251,91 \pm 8,0$  mV, что было на 0,7% выше показателей контрольной группы (рис. 8).

Значения ЭХП при исследовании пациентов с эрозивно-язвенной формой ПЛ после лечения показали снижение показателей ЭХП на уровне контрольной группы на участках щеки справа и слева на 6,7%, а на СО твердого нёба на 1,6%. Значения, полученные со спинки языка, были в пределах  $U = 290,4 \pm 5,62$  mV,  $p < 0,01$ , что было на 7,5% выше значений контрольной группы (рис. 9, табл. 1).

Таблица 1. ЭХП слизистой оболочки рта у пациентов с ПЛ до и после лечения в сравнении с показателями контрольной группы ( $M \pm m$ )

Показатели	n	Контрольная группа 25 человек	Плоский лишай, типичная форма		Плоский лишай, эрозивно-язвенная форма	
			20 человек		20 человек	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Слизистая оболочка щеки справа	M m р	300 ± 1,56	302,43 ± 6,41 <0,05	300,04 ± 6,73 <0,05	326,37 ± 4,62 <0,001	304,45 ± 5,15 <0,05
Слизистая оболочка щеки слева	M m р	300 ± 1,53	302,44 ± 5,81 <0,05	300,22 ± 6,05 <0,05	326,41 ± 3,92 <0,001	304,85 ± 4,11 <0,05
Слизистая оболочка языка	M m р	270 ± 1,54	350,43 ± 5,26 <0,001	275,35 ± 6,39 <0,05	364,79 ± 6,83 <0,001	290,4 ± 5,62 <0,01
Слизистая оболочка нёба	M m р	250 ± 0,77	319,83 ± 6,74 <0,001	251,91 ± 8 <0,05	259,04 ± 6,71 <0,05	254,75 ± 6,5 <0,05

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные измерения электрохимического потенциала у пациентов с ПЛ свидетельствуют о том, что наиболее высокие показатели были получены с дорсальной поверхности языка. Предположительно, это может быть связано со склонностью эпителия к ороговению в данной области [3].

На основании полученных результатов можно судить о том, что определение динамического ЭХП слизистой оболочки языка является важным диагностическим тестом и может быть использовано в качестве дополнительного метода для подтверждения диагноза у пациентов с плоским лишаем.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Волков Е.А., Янушевич О.О. Терапевтическая стоматология: Учебное пособие. Часть 3. Заболевания СОР. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 168 с.
2. Гилева О.С., Белева Н.С., Позднякова А.А. и соавт. Эффективность применения новых многокомпонентных схем терапии красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта у больных с различной системной патологией. *Проблемы стоматологии*, 2011. 5: 24-29.
3. Цветкова-Аксамит Л.А., Арутюнов С.Д., Петрова Л.В. и соавт. Заболевания слизистой оболочки рта и губ. Учебное пособие. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 208 с.
4. Гемонов В.В., Лаврова Э.Н., Фалин Л.И. Развитие и строение органов ротовой полости и зубов: Учебное пособие для студентов стоматологических вузов. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 256 с.



**РЕПРЕНТ**  
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ  
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ



Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.

ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ  
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,  
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425  
факс: 8 495 780 3426  
info@reprent.ru

www.remedium.ru

# ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЛОСТИ РТА И ДРУГИХ ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА

Здоровье полости рта является существенной частью общего здоровья пациентов. Забота о полости рта оказывает значительное влияние не только на самочувствие человека, но и на его самооценку. Рот является «входными воротами» в организм, поэтому изменения в органах и тканях полости рта могут быть первыми сигналами расстройства общего здоровья пациента.

## Ключевые слова:

слизистая полости рта  
кариес, факторы риска, профилактика

Поражения на слизистой полости рта могут являться первыми симптомами ВИЧ-инфекции. Афтозный стоматит связан с заболеваниями органов пищеварения, цианоз слизистой или, наоборот, кровоточивость десен может быть маркером заболеваний крови, потеря костной ткани в челюстных костях может свидетельствовать о начале остеопороза скелета. Присутствие в теле таких соединений, как алкоголь, никотин, опиаты, наркотики, гормоны, яды, может быть выявлено в слюне. Заболевания пародонта ассоциированы с многочисленными общесоматическими заболеваниями.

Состояние полости рта влияет на здоровье организма в целом. Снижение иммунитета может привести к тому, что бактерии полости рта могут быть причиной инфицирования других органов тела человека (например, инфекционного эндокардита). В то же время и заболевания органов и систем организма, и их лечение могут влиять на состояние полости рта, например изменять микробный баланс или нарушать скорость и объем слюноотделения [1]. Доказано, что кариес связан с общим здоровьем детей первого года жизни. D'Oliveira и соавт. (2005) показали, что к кариесу восприимчивы маловесные дети, младенцы, рожденные путем кесарева сечения [2]. Выявлена связь между инфекцией среднего уха, респираторного тракта в течение первого года жизни ребенка и развитием ЕСС. По данным S.M. Alaki и соавт. (2009), прием антибиотиков в первый год жизни ребенка приводит к резкому увеличению риска развития кариеса. Обследование детей старше 12 мес. показало, что риск развития кариеса повышается у малышей, принимавших антибиотики с 13 по 18 мес. жизни [3]. Доказано, что у детей, страдающих астмой, распространенность и интенсивность кариеса выше, чем у здоровых пациентов [4].

Полость рта – идеальная среда для микроорганизмов: оптимальная температура 37 °С, достаточная влажность, обеспечение питательными веществами и разнообразие поверхностей для прикрепления микробов. Во рту колонизируются более 1 000 микробных штаммов. Подсчитано,

что у каждого индивидуума в полости рта содержится не менее 200–300 штаммов микроорганизмов. Они могут колонизироваться в слюне, на слизистой оболочке, над- и поддесневом зубном налете. Известно, что 1 мг микробной биомассы может содержать до 10<sup>11</sup> микроорганизмов.

*Streptococcus mutans* (SM) – микроорганизмы полости рта, которые являются основной причиной инициации и развития кариеса зубов. Однако после инвазивного лечения зубов или активного флоссинга SM могут попадать в кровоток, где клетки иммунной системы обычно разрушают их, но временами, обычно при снижении иммунитета, SM попадают в ткани сердечной мышцы и колонизируют их (особенно сердечные клапаны), вызывая эндокардит. Инфекционный эндокардит (ИЭ) – это воспалительное заболевание внутренней оболочки сердца, являющееся патологией, угрожающей жизни пациента, поэтому так важно своевременно проводить санацию полости рта и профилактику кариеса зубов [5, 6].

**Снижение иммунитета может привести к тому, что бактерии полости рта могут быть причиной инфицирования других органов тела человека (например, инфекционного эндокардита). В то же время и заболевания органов и систем организма, и их лечение могут влиять на состояние полости рта, например изменять микробный баланс или нарушать скорость и объем слюноотделения**

Команда University's Center for Oral Biology провела исследование коллаген-связанного белка, известного как CNM, который дает возможность *Streptococcus mutans* «прикрепляться» к сердечным тканям. Лабораторные эксперименты показали, что микробные штаммы с CNM могут колонизировать ткани сердечной мышцы, а штаммы без CNM не способны поражать ткани сердца. Таким образом, белок CNM может служить биомаркером наиболее вирулентных штаммов SM, особенно у людей с хроническими заболеваниями сердца [7].

*Streptococcus mutans* могут быть причиной бактериемии как во время лечения органов полости рта, вследствие повреждения эпителия и проникновения бактерий в кро-

воток, так и в случае несанированной полости рта. Поэтому поддержание здоровья полости рта является важным компонентом в профилактике заболеваний сердца.

Для своевременной профилактики заболеваний органов и систем организма необходимо знать факторы риска развития болезней полости рта и общих заболеваний организма, ассоциированных с ними. К факторам риска относятся:

- нарушение питания (риск развития кариеса зубов, диабета, ожирения, заболеваний сердца, инсульта);
- курение (риск развития болезней пародонта, онкологических заболеваний, респираторных, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета);
- употребление алкоголя (риск развития онкологических заболеваний полости рта, заболеваний сердца, цирроза печени, травм);
- фактор стресса (риск развития болезней пародонта, сердечно-сосудистых заболеваний);
- социально-экономический фактор (независимый фактор, подчеркивающий негативное влияние остальных факторов риска);
- низкий уровень гигиены полости рта (риск развития заболеваний пародонта, сердечно-сосудистых заболеваний и других заболеваний бактериальной природы) [8].

Многочисленные исследования доказывают, что низкий уровень гигиены полости рта является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Одно из первых проспективных когортных исследований, опубликованное в 1993 г. (n = 1000), показало, что пациенты с заболеваниями твердых тканей зубов имели на 25% выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, при этом чаще ССЗ страдали мужчины старше 50 лет [9].

Не только кариесогенные микроорганизмы, но и инфекция в полости рта, вызывающая заболевания пародонта, может привести к развитию общих заболеваний организма. Ebersole et al. выявили, что у пациентов с заболеванием пародонта уровень С-реактивного белка (маркер воспаления) выше, чем у взрослых со здоровым пародонтом. Так, исследование плазмы крови на наличие С-реактивного белка у 1,043 практически здоровых мужчин позволило спрогнозировать возможное развитие инфаркта и инсульта. После лечения периодонтита уровень С-реактивного белка у исследуемых пациентов за 3 мес. снизился на 65% и продолжал снижаться в течение 6 мес. [10].

Исследование Scannapieco et al. показало, что люди с респираторными заболеваниями (n = 41) имели низкий уровень гигиены полости рта, чем пациенты, не страдающие заболеваниями лор-органов (n = 193; p = 0,044). К тому же люди, у которых был выявлен самый высокий показатель индекса гигиены полости рта, в 4,5 раза больше страдали хроническими респираторными заболеваниями, чем пациенты с индексом гигиены, равным 0 [11].

Исследование Loesche и соавт. с участием 350 взрослых, предрасположенных к развитию аспирационной пневмонии, показало, что пациенты, у которых в ходе исследования была выявлена пневмония, в 3,3 раза чаще страдали заболеваниями пародонта, (95% CI = 1,06 to

10,3; p = 0,05), чем те, у которых аспирационная пневмония не была подтверждена [12].

Таким образом, для поддержания здоровьесберегающего образа жизни человека важную роль играет профилактика болезней полости рта. Ежедневный уход за зубами является самым доступным и распространенным методом профилактики заболеваний органов полости рта и организма в целом. Пациентам следует рекомендовать чистку зубов не менее двух раз в день фторидсодержащими зубными пастами (кроме лиц, проживающих в районах с высоким содержанием фтора в воде), использовать фторидсодержащие ополаскиватели, зубные нити (с 8 лет один раз в день вечером после чистки зубов) и дополнительные средства профилактики кариеса, такие как жевательные резинки, таблетки фторида натрия, зубочистки и др. Для более тщательной гигиены полости рта с целью поддержания баланса микроорганизмов в микробной биопленке пациентам необходимо рекомендовать использовать аргининсодержащие зубные пасты (например, зубную пасту на основе технологии **НЕЙТРАЛИЗАТОР САХАРНЫХ КИСЛОТ**), которые способны нейтрализовать кислоты зубного налета, «оздоравливая» микробную биопленку [13, 14].

Следовательно, понимание того, что здоровье полости рта и здоровье организма в целом тесно связаны между собой, имеет существенное значение в разработке профилактических программ на индивидуальном и массовом уровнях. Снижение кариесогенности зубного налета позволит профилактировать микробную бактерию и избежать развития заболеваний, угрожающих здоровью и жизни пациентов.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Abranches J, Zeng L, Bélanger M, et al. Invasion of human coronary artery endothelial cells by Streptococcus mutans OMZ175. *Oral Microbiol Immunol.*, 2009. 24 (2): 141-5.
2. D'Oliveira FR, Martins ST, Duarte MB. Oral conditions in very low and extremely low birth weight children. *J. Dent. for Children*, 2008. 75(3): 235-242.
3. Alaki SM, Burt BA, Garett SL. Middle ear and respiratory infections in early childhood and their association with early childhood caries. *Ped. Dent.*, 2008. 30: 105-110.
4. Stensson M, Wendt L-K, Koch G et al. Oral health in pre-school children with asthma – followed from 3 to 6 years. *Int. J. Ped. Dent.*, 2010. 20 (3): 165–172.
5. Avilés-Reyes A, Miller JH, Simpson-Haidaris PJ, Lemos JA, Abranches J. CNM is a major virulence factor of invasive Streptococcus mutans and part of a conserved three-gene locus. *Mol Oral Microbiol.* 2014. 29 (1): 11-23.
6. Zoellner H. Dental infection and vascular disease. *Semin Thromb Hemost.* 2011. 37 (3): 181-92.
7. Abranches J, Miller JH, Martinez ARet et al. The Collagen-binding protein CNM is required for Streptococcus mutans adherence to and intracellular invasion of human coronary artery endothelial cells. *Infection and Immunity*, 2011. 79 (6): 2277.
8. Ylöstalo PV, Järvelin MR, Laitinen J, Knuutila ML. Gingivitis, dental caries and tooth loss: risk factors for cardiovascular diseases or indicators of elevated health risks. *J Clin Periodontol.*, 2006. 33 (2): 92-101.
9. De Stefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J.*, 1993. 306: 688-691.
10. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin, in adult periodontitis. *Clinical Experimental Immunology*, 1997. 107: 347-352.
11. Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Ann. Periodontol.*, 1998. 3: 251–256.
12. Loesche WJ, Lopatin DE. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. *Periodontol.* 2000. 16: 80–105.
13. Buzalaf MAR, Lussi A, Huysmans M, Weber H-P. Fluoride and the oral environment. *Monographs in oral science.*, 2011. 22: 122-128.
14. Wolff M, Corby P, Klaczany G et al. In vivo effects of a new dentifrice containing 1.5% arginine and 1450 ppm fluoride on plaque metabolism. *J Clin Dent.*, 2013. 24: 45-54.

М.Б. АНЦИФЕРОВ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, О.М. КОТЕШКОВА<sup>1</sup>, М.В. ШЕСТАКОВА<sup>2</sup>, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

<sup>1</sup> Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

# ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С ОЖИРЕНИЕМ:

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ МЕТФОРМИН + ЭКСЕНАТИД + ГЛИБЕНКЛАМИД

Рассматриваются вопросы поэтапной коррекции метаболических нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа с ожирением. Показаны преимущества разных схем трехкомпонентной терапии в зависимости от целей контроля и основных патогенетических дефектов. Приведены результаты клинического исследования, дающие возможность обосновать разные варианты терапии. Оценены преимущества трехкомпонентной терапии, включающей метформин, глибенкламид (микронизированная форма), эксенатид.

### Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа

ожирение

эксенатид

эффективность

### ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа относится к наиболее распространенной эндокринной патологии. У 90% больных СД 2-го типа имеется избыточная масса тела или ожирение. В настоящее время отработаны алгоритмы назначения сахароснижающих препаратов (ССП). Терапия СД 2-го типа начинается с назначения метформина, а в случае его непереносимости – с ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), аналогов глюкагон-подобного пептида-1 (аГПП-1) [1, 2].

Так как многие пациенты не достигают целевых параметров контроля углеводного обмена на монотерапии, им требуется интенсификация терапии за счет назначения препаратов 2-го ряда. К ним относятся инсулин, идПП-4, аГПП-1, тиазолидиндионы (ТЗД), препараты сульфонилмочевины (СМ), ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы типа 2 (и НГТЛ-2). В связи с гетерогенностью патофизиологических дефектов, вызывающих развитие СД 2-го типа, наиболее оправданна комбинированная терапия заболевания. В современной клинической практике двойная комбинация чаще всего представлена препаратом из группы сульфонилмочевины и метформином. Такой вариант терапии способствует коррекции ИР и стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. На определенном этапе течения СД 2-го типа

двойная комбинация ССП становится неэффективной. В этом случае и требуется интенсификация терапии за счет назначения третьего ССП. Препаратом выбора в данном случае могут быть идПП-4, ТЗД, аГПП-1 и НГТЛ-2, базальный инсулин. При выборе третьего ССП предпочтение нужно отдавать препаратам с минимальным риском развития гипогликемических состояний. Именно к таким препаратам относятся аГПП-1 эксенатид. Комбинация трех ССП с разнонаправленным механизмом действия (глибенкламид + метформин + эксенатид) широко в практической диабетологии не используется и поэтому требует оценки потенциальных преимуществ [3].

**В связи с гетерогенностью патофизиологических дефектов, вызывающих развитие СД 2-го типа, наиболее оправданна комбинированная терапия заболевания**

Эксенатид – синтетический аналог белка эксендин-4. Эксенатид взаимодействует с чувствительными к ГПП-1 рецепторами, действует идентично нативному ГПП-1. Препарат оказывает инсулинотропное, глюкозозависимое действие на β-клетки поджелудочной железы, повышает массу β-клеток, снижает гиперглюкагонию, нормализует показатели углеводного обмена. Препарат вызывает замедление пассажа жидкой и твердой пищи, снижение аппетита, более быстрое насыщение, способствует снижению массы тела [4, 5].

Целью работы явилось изучение клинико-метаболической обоснованности назначения эксенатида пациентам СД 2-го типа с ожирением, получавших до этого метформин и глибенкламид.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

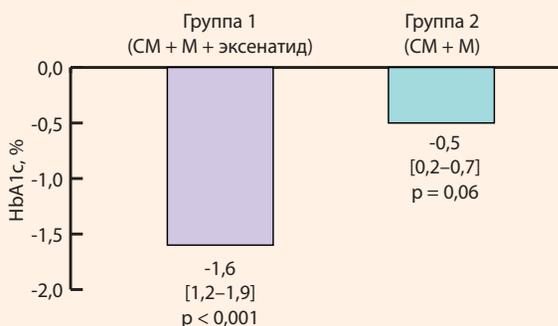
Проанализированы данные 45 пациентов СД 2-го типа с ожирением: медиана возраста 58 [50; 67] лет, медиана ИМТ 34,1 [29,5; 38,4] кг/м<sup>2</sup>. Исходно все включенные в исследование пациенты получали двухкомпонентную терапию глибенкламидом (в микронизированной форме) и метформинном в максимальных или среднетерапевтических дозах, которая не обеспечивала должного контроля углеводного обмена. Методом блоковой рандомизации путем применения таблицы случайных чисел пациенты были разделены на 2 сопоставимые по исходным параметрам группы. Первую группу составили 30 пациентов, где интенсификация терапии была проведена эксенатидом (500 мкг/сут). У 15 пациентов 2-й группы интенсификация терапии не проводилась. Клиническая эффективность изучаемых схем терапии оценивалась исходно и через 24 нед. терапии.

### В основе патогенеза развития СД 2-го типа лежат изменения секреторной активности $\alpha$ - и $\beta$ -клеток поджелудочной железы

Для изучения особенностей секреции ГПП-1 и секреторного резерва  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы пациентам проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы. Результаты теста оценивали исходно и через 15, 30, 60, 120 и 180 мин после приема раствора глюкозы. Определение функциональной активности  $\beta$ -клеток и индекса ИР у больных проводили по методу НОМА (homeostasis model assessment), разработанному D.R. Matthews с соавт. (1985).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Для оценки исследуемых групп были использованы методы описательной статистики (Me – медиана; 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили).

**Рисунок 1. Показатели абсолютного снижения уровня HbA1c у пациентов СД 2-го типа с ожирением на различных вариантах комбинированной терапии (группа 1 (n = 30), 2 (n = 15))**



**Таблица 1. Клинико-метаболическая характеристика больных**

Показатель	1-я группа (n = 30) Me [Q25-Q75]	2-я группа (n = 15) Me [Q25-Q75]	p
Возраст, лет	59 [53; 63]	55 [50; 60]	н/д
Пол, м/ж, п,	10/20	1/14	
Длительность СД, лет	8 [6; 10]	7 [6; 10]	н/д
Масса тела, кг	89 [81; 107]	90 [85; 100]	н/д
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,2 [30,4; 38,4]	34,9 [30,5; 38]	н/д
HbA1c, %	8,5 [7,9; 9,3]	8,8 [8,0; 9,2]	н/д
Окружность талии (ОТ), см	103,5 [97; 106]	100 [92; 100]	н/д

Примечание. м – мужчины, ж – женщины, p – достоверность различий, н/д – недостоверно.

Клинико-метаболическая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Как видно из представленных данных, у всех пациентов был неудовлетворительный контроль СД 2-го типа.

Исходно у пациентов имелась выраженная ИР (медиана НОМА IR 1-й группы составила 7,1 [5,0; 8,9], во 2-й группе – 7,1 [4,6; 9,1]). Было выявлено снижение функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (медиана НОМА- $\beta$  составила в 1-й группе 34,6 [23,7; 48,3], во 2-й группе – 34,7 [24,6; 62,8]).

Через 6 мес. лечения было установлено, что интенсификация терапии за счет добавления эксенатида привела к достоверному снижению уровня HbA1c (медиана абсолютного снижения –  $\Delta$  1,6 [1,2; 1,9] %, p < 0,001), ГПН (медиана абсолютного снижения –  $\Delta$  1,8 [0,1; 3,6] ммоль/л, (p < 0,001)). В конце исследования 15 пациентов (50%) 1-й группы достигли целевого уровня HbA1c  $\leq$  7%.

Через 6 мес. терапии у пациентов 2-й группы было отмечено снижение уровня HbA1c (медиана абсолютного снижения –  $\Delta$  0,5 [0,2; 0,7] % , p = 0,6), ГПН (медиана абсолютного снижения –  $\Delta$  0,5 [0,0; 1,4] ммоль/л, p < 0,06). Один пациент 2-й группы (6,7%) достиг цели терапии.

Показатели абсолютного снижения уровня HbA1c у пациентов СД 2-го типа с ожирением на различных вариантах комбинированной терапии представлены на *рисунке 1*.

В основе патогенеза развития СД 2-го типа лежат изменения секреторной активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Поэтому была проведена оценка динамики изменения уровней С-пептида, ИРИ, проинсулина, глюкагона (*табл. 2*).

На фоне интенсификация терапии эксенатидом имелась тенденция к повышению секреции С-пептида и ИРИ. На фоне ПГТТ было отмечено повышение стимулированного уровня ИРИ и С-пептида на 120-й минуте теста. Оценивая динамику уровня С-пептида и ИРИ на фоне ПГТТ контроль-

Рисунок 2. Динамика изменения медианы концентрации С-пептида в ходе ПГТТ у пациентов на фоне интенсификации терапии эксенатидом

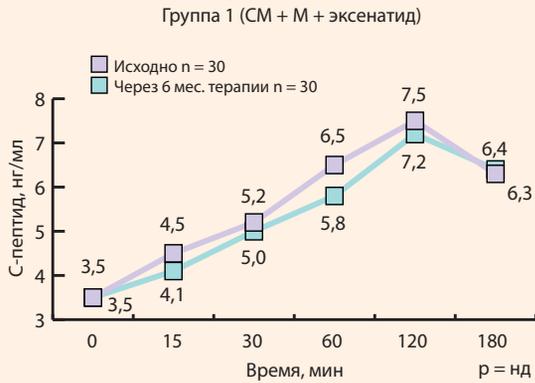


Рисунок 3. Динамика изменения медианы концентрации глюкагона в ходе ПГТТ у пациентов на фоне интенсификации терапии эксенатидом

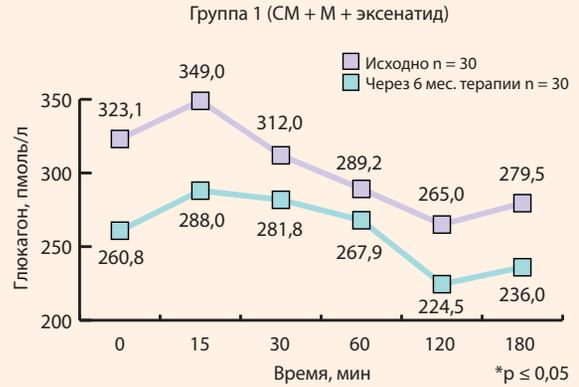


Таблица 2. Динамика изменения концентрации С-пептида, ИРИ, проинсулина, глюкагона у пациентов с СД 2-го типа в изучаемых группах

Показатель, группа, время теста, мин	С-пептид, нг/мл		ИРИ, мКед/мл		Проинсулин, пмоль/л		Глюкагон, пмоль/л		
	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 15)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 15)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 15)	1-я группа (n = 30)	2-я группа (n = 15)	
0	Исходно	3,5 [2,7; 4,3]	3,2 [2,4; 3,7]	13,8 [10,3; 19,4]	13,8 [8,8; 20,5]	17,8 [10,5; 29,0]	13,9 [10,2; 21,5]	323,1 [254,0; 429,8]	265,4 [199,4; 357,5]
	Через 6 мес.	3,5 [2,8; 4,7]	2,9 [2,8; 5,1]	14,5 [10,3; 19,4]	11,9 [8,8; 23,9]	15,7 [9,3; 20,2]	13,9 [6,4; 21,1]	260,8 [207,3; 352,4]	279,6 [210,8; 354,9]
	р	0,9	0,4	0,2	0,2	0,3	0,8	0,001	0,6
15	Исходно	4,5 [3,7; 5,6]	3,7 [2,7; 4,7]	22,2 [15,7; 28,8]	20,3 [11,8; 23,9]	23,0 [11,1; 32,2]	14,2 [10,1; 22,0]	349,0 [288,0; 458,0]	332,7 [250,0; 410,9]
	Через 6 мес.	4,1 [3,6; 5,1]	4,2 [3,7; 5,6]	22,3 [16,4; 29,3]	22,9 [13,5; 34,4]	16,6 [9,9; 24,2]	13,3 [7,4; 18,6]	288,0 [224,5; 324,7]	312,9 [247,8; 404,6]
	р	0,5	0,1	0,5	0,4	0,05	0,1	0,001	0,7
30	Исходно	5,2 [4,2; 6,5]	4,4 [3,8; 5,7]	30,9 [22,2; 39,4]	31,5 [16,8; 35,9]	26,2 [13,0; 37,8]	17,1 [11,4; 22,2]	312,0 [264,0; 430,6]	311,5 [253,8; 453,9]
	Через 6 мес.	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [3,9; 6,4]	28,9 [20,7; 34,9]	31,4 [14,6; 47,6]	15,7 [11,5; 28,2]	14,4 [11,8; 25,4]	281,8 [209,0; 368,0]	294,0 [222,6; 342,8]
	р	0,1	0,06	0,6	0,6	0,007	0,2	0,05	0,7
60	Исходно	6,5 [5,0; 7,6]	6,1 [5,0; 6,4]	30,3 [24,0; 40,5]	25,6 [22,5; 43,8]	29,6 [18,6; 48,5]	25,9 [13,6; 32,2]	289,2 [244,4; 389,0]	279,6 [196,3; 349,7]
	Через 6 мес.	5,8 [4,5; 7,3]	6,5 [4,4; 8,5]	32,6 [26,1; 40,1]	22,5 [17,3; 31,1]	26,1 [17,7; 36,9]	21,2 [16,1; 29,1]	267,9 [195,5; 339,0]	288,4 [236,4; 375,1]
	р	0,1	0,09	0,6	0,7	0,15	0,009	0,05	0,5
120	Исходно	7,5 [5,1; 8,3]	6,1 [4,6; 6,6]	35,8 [26,4; 49,3]	35,4 [26,3; 48,8]	33,9 [24,2; 50,6]	29,8 [16,4; 34,0]	265,0 [204,2; 346,0]	251,6 [10,1; 15,9]
	Через 6 мес.	7,2 [6,3; 11,7]	6,3 [4,4; 7,7]	42,6 [34,5; 82,9]	41,4 [20,4; 60,4]	32,2 [25,9; 57,4]	26,4 [16,8; 31,3]	224,5 [183,9; 289,0]	238,5 [187,6; 367,1]
	р	0,73	0,6	<0,05	<0,05	0,0	0,2	0,004	0,5
180	Исходно	6,3 [5,0; 7,4]	4,6 [3,9; 6,5]	22,8 [14,8; 30,2]	21,8 [12,4; 28,9]	34,9 [22,9; 44,4]	27,8 [15,5; 34,3]	279,5 [194,5; 374,1]	242,8 [208,2; 296,9]
	Через 6 мес.	6,4 [5,3; 9,6]	5,2 [4,1; 6,2]	28,4 [18,4; 49,8]	15,1 [10,1; 20,9]	31,5 [22,8; 55,8]	16,7 [10,7; 21,3]	236,0 [184,3; 308,0]	224,1 [179,1; 320,9]
	р	0,9	0,08	<0,05	<0,05	0,7	<0,005	0,004	0,9

ной группы, не было отмечено изменений изучаемых показателей. Динамика изменения медианы концентрации С-пептида в ходе ПГТТ у пациентов на фоне интенсификации терапии эксенатидом представлена на *рисунке 2*.

**Комбинация трех ССП с разнонаправленным механизмом действия (глибенкламид + метформин + эксенатид) широко в практической диабетологии не используется и поэтому требует оценки потенциальных преимуществ**

Максимальное повышение уровня проинсулина наблюдалось на 120 мин теста исходно и через 6 мес. терапии во всех группах пациентов и полностью совпадало с пиками секреции инсулина и С-пептида.

Для оценки возможного влияния добавления к терапии эксенатида на секрецию проинсулина оценили молярное соотношение проинсулина к инсулину. Было отмечено в 1-й группе достоверное уменьшение показателя (исходно – 17,5 [11,5; 27,8] , через 6 мес. – 12,9 [8,9; 22,3], (p = 0,05) на 0 мин и исходно – 12,4 [8,6; 23,2] , через 6 мес. – 9,0 [6,5; 16,9] , (p = 0,01) на 120-й минуте теста). Во 2-й группе пациентов не была отмечено динамики изучаемого показателя (p = 0,7; p = 0,5).

Через 6 мес. лечения было отмечено достоверное повышение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы (НОМА-β) на 54,5%, (p = 0,0001) в 1-й группе пациентов. Во 2-й группе пациентов таких особенностей отмечено не было.

Таким образом, на трехкомпонентной терапии метформин, глибенкламидом и эксенатидом выявлена тенденция к повышению секреции инсулина и функциональной активности β-клеток поджелудочной железы. Также было отмечено уменьшение секреции проинсулина, изменение молярного соотношения проинсулин/инсулин, что, возможно, свидетельствует о качественных изменениях синтеза инсулина β-клетками поджелудочной железы. Однако это требует уточнения и проведения дополнительных исследований.

В представленных данных влияния изучаемых схем терапии на секрецию глюкагона α-клетками поджелудочной железы на фоне ПГТТ исходно было отмечено максимальное повышение уровня глюкагона (ближе к верхней границе нормы) как натощак, так и на 15-й минуте теста. Динамика изменения медианы концентрации глюкагона в ходе ПГТТ у пациентов на фоне интенсификации терапии эксенатидом представлена на *рисунке 3*.

При оценке данных *таблицы 2* только в 1-й группе было отмечено достоверное уменьшение уровня глюкагона через 24 нед. терапии (p < 0,01). Во 2-й группе пациентов изменения были не значимые.

Таким образом, у пациентов СД 2-го типа в комбинации с ожирением и относительной гиперглюкагонемией оправданно использование препаратов, способных уменьшить концентрацию глюкагона. Мощным ингибитором глюкагона является аГПП-1 эксенатид.

Анализируя данные по изучению концентрации ГПП-1 и изменению его динамики на изучаемых вариантах терапии, мы не отметили его дефицита у пациентов СД 2-го типа с ожирением. Динамика изменения медианы концентрации ГПП-1 в ходе ПГТТ у пациентов на фоне подключения к терапии эксенатида представлена на *рисунке 4*.

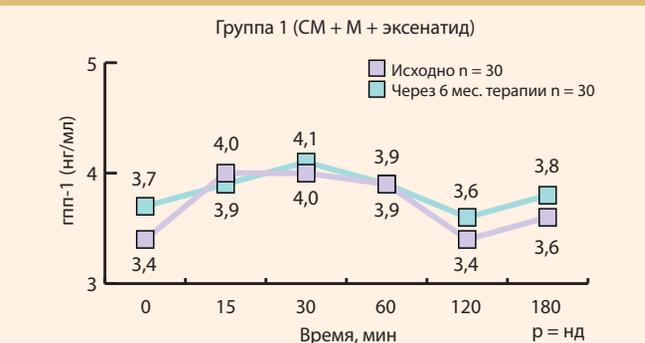
Было отмечено, что в 1-й группе пациентов исходно медиана ГПП-1 составила 3,4 [2,7; 3,8] нг/мл, через 6 мес. терапии – 3,6 [3,2; 4,3] нг/мл, (p = 0,07). Исходно на 15-й минуте теста наблюдалось максимальное повышение показателя до 3,9 [3,3; 4,6] нг/мл, через 6 мес. терапии до 3,7 [3,2; 4,2] нг/мл, (p = 0,07). Во 2-й группе пациентов исходно медиана ГПП-1 составила 2,2 [1,7; 3,1] нг/мл, через 6 мес. терапии – 2,7 [1,8; 3,7] нг/мл, (p = 0,01). Исходно на 15-й минуте теста наблюдалось максимальное повышение показателя до 2,5 [1,7; 3,3] нг/мл, через 6 мес. терапии – до 2,8 [1,8; 3,6] нг/мл, (p = 0,06).

Таким образом, терапия эксенатидом не вызывает подавление секреции нативного ГПП-1. Достижение компенсации углеводного обмена за счет уменьшения глюкозотоксичности, возможно, приводит к повышению функциональной активности клеток, продуцирующих ГПП-1.

**На трехкомпонентной терапии метформин, глибенкламидом и эксенатидом выявлена тенденция к повышению секреции инсулина и функциональной активности β-клеток поджелудочной железы**

Учитывая, что большинство больных СД 2-го типа имеет ожирение, можно предположить, что жировая ткань играет ключевую роль в поддержании ИР при СД 2-го типа. Оценка изменения уровня адипоцитокинов на фоне интенсификации терапии позволяет более дифференцированно подойти к назначению ССП. Наиболее важным протективным адипоцитокином является адипонектин.

**Рисунок 4. Динамика изменения медианы концентрации ГПП-1 в ходе ПГТТ у пациентов на фоне подключения к терапии эксенатида**



У пациентов с СД 2-го типа и ожирением чаще выявляется низкий уровень адипонектина, который поддерживает ИР, низкую чувствительность к инсулину. Исходно у пациентов 1-й группы ( $n = 30$ ) показатель концентрации медианы адипонектина в сыворотке крови составил 7,9 [7,0; 10,8] мкг/мл, 2-й группы ( $n = 15$ ) – 9,8 [7,5; 11,1] мкг/мл. У всех пациентов уровень адипонектина был ближе к нижней границе нормы. Через 6 мес. терапии концентрация в сыворотке крови адипонектина практически не изменилась в 1-й ( $n = 30$ ) и 2-й ( $n = 15$ ) группе пациентов и составляла 8,0 [6,4; 10,1] и 9,58 [6,4; 13,0] мкг/мл соответственно ( $p = 0,93$ ,  $p = 0,71$ ). Была выявлена отрицательная корреляция между адипонектином и концентрацией проинсулина ( $r = -0,436$ ;  $p = 0,008$ ), индексом НОМА-IR ( $r = -0,458$ ;  $p = 0,03$ ), что подтверждает данные исследований о роли гипoadипонектинемии в развитии и прогрессировании ИР.

**У пациентов СД 2-го типа в комбинации с ожирением и относительной гипергликемией оправданно использование препаратов, способных уменьшить концентрацию глюкогена**

Неоднозначно трактование роли резистина как одного из возможных факторов, участвующих в развитии и поддержании ИР при СД 2-го типа. Уровень резистина в сыворотке крови у всех пациентов соответствовал нормальным значениям. В процессе терапии регистрировали изменения показателя. Так, у пациентов 1-й группы отметили снижение уровня резистина на фоне интенсификации терапии эксенатидом на 26,6%, ( $p = 0,002$ ) ( $с 6,4 \pm 2,0$  нг/мл до  $4,7 \pm 1,7$  нг/мл), во 2-й группе достоверных изменений отмечено не было. Нами была отмечена положительная корреляция между концентрацией резистина и индексом НОМА-IR ( $r = + 0,425$ ;  $p = 0,01$ ) и HbA1c ( $r = + 0,546$ ;  $p = 0,01$ ), проинсулином ( $r = + 0,349$ ,  $p = 0,029$ ).

Таким образом, мы обнаружили прямую взаимосвязь между ИР и уровнем резистина. Циркулирующий уровень резистина существенно влияет на ИР и ожирение, однако он снижается на фоне уменьшения гликемии. Снижение резистина является дополнительным фактором, подавляющим продукцию глюкозы печенью, уменьшающим ИР.

Гормоном, оценивающим метаболическую активность жировой ткани, является лептин. При оценке уровня лептина нами были получены следующие результаты: исходно у пациентов 1-й группы ( $n = 30$ ) показатель медианы составил 19,9 [11,8; 34,2] нг/мл, во 2-й группе ( $n = 15$ ) – 32,5 [23,5; 42,3] нг/мл.

Через 6 мес. терапии содержание в сыворотке крови лептина практически не изменилось во всех группах пациентов и составляло 24,6 [11,1; 33,1] нг/мл, 34,5 [21,1; 50,3] нг/мл соответственно ( $p = 0,27$ ,  $p = 0,32$ ).

Растворимый рецептор лептина человека принимает участие в транспорте лептина через гематоэнцефалический барьер, способен связывать и инактивировать

циркулирующий лептин. При оценке уровня растворимого рецептора лептина в плазме крови отмечено его снижение в 1-й группе на 39,6% ( $p = 0,0001$ ), во 2-й группе – на 15,3% ( $p < 0,09$ ). Снижение концентрации лептина в крови свидетельствует об уменьшении резистентности к лептину, восстановлении физиологической чувствительности к нему. Нами была выявлена отрицательная корреляция между концентрацией лептина и растворимым рецептором лептина ( $r = -0,346$ ,  $p = 0,03$ ), положительная корреляция между концентрацией лептина и НОМА-β ( $r = 0,308$ ,  $p = 0,049$ ) и адипонектином ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,01$ ).

Учитывая, что ИР играет ключевую роль в патогенезе развития СД 2-го типа, важно было изучить, как тройная комбинация ССП модулирует ИР (индекс НОМА-IR). Наблюдалась тенденция к снижению ИР, не достигшая уровня статистической значимости, на 22,8% ( $p = 0,07$ ) ( $с 7,1 [5,0; 8,9]$  до  $5,6 [4,8; 8,8]$ ) у больных на терапии эксенатидом и уменьшение на 17% ( $p = 0,09$ ) ( $с 7,1 [4,6; 9,1]$  до  $5,9 [4,9; 7,4]$ ) у пациентов контрольной группы.

К моменту завершения исследования выявлено статистически достоверное снижение массы тела на 4,4 кг ( $p = 0,001$ ) у пациентов 1-й группы, отсутствие динамики массы тела у пациентов 2-й группы. Была подтверждена прямая корреляция между концентрацией лептина и весом ( $r = 0,388$ ,  $p = 0,0002$ ).

Побочные эффекты в виде тошноты (7 человек), рвоты (2 человека), запоров (1 человек) отмечали 9 пациентов (30%) 1-й группы, однако это не привело к отмене препарата. Не было отмечено побочных эффектов во 2-й группе пациентов. В 1-й группе пациентов при инициации терапии эксенатидом проводилось уменьшение дозы глибенкламида на 25–30%. У 10 пациентов 1-й группы (33%) в связи с появлением гипогликемических состояний была уменьшена доза глибенкламида в 2 раза. У пациентов 2-й группы не было отмечено гипогликемических состояний, и коррекция дозы СМ не проводилась. Необходимость в коррекции ПСМ при комбинированном использовании с инкретинами связана с тем, что препараты синергически, через единые сигнальные системы, оказывают влияние на синтез и секрецию инсулина.

**Циркулирующий уровень резистина существенно влияет на ИР и ожирение, однако он снижается на фоне уменьшения гликемии. Снижение резистина является дополнительным фактором, подавляющим продукцию глюкозы печенью, уменьшающим ИР**

**Выводы**

1. На 3-м этапе интенсификации лечения у пациентов СД 2-го типа и ожирением на терапии глибенкламидом (микронизированная форма) и метформинном добав-

ление эксенатида приводило к более значимому улучшению показателей гликемической триады.

- Компенсация углеводного обмена на 3-компонентной терапии (метформин, глибенкламид, эксенатид) сопровождается повышением функциональной активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (НОМА- $\beta$ ) на 54,5% ( $p = 0,0001$ ), снижением молярного соотношения проинсулин/инсулин на 26,3% ( $p = 0,01$ ), снижением функциональной активности  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы.

**На 3-м этапе интенсификации лечения у пациентов СД 2-го типа и ожирением на терапии глибенкламидом (микронизированная форма) и метформинном добавление эксенатида приводило к более значимому улучшению показателей гликемической триады**

- Снижение массы тела является дополнительным фактором, повышающим эффективность терапии эксенатидом у больных СД 2-го типа с ожирением. Было отмечено статистически достоверное снижение массы тела на 4,4 кг ( $p = 0,001$ ). Одним из возможных механизмов, влияющих на массу тела, является снижение концентрации растворимого рецептора лептина (39,6%;  $p = 0,001$ ) без изменения уровня лептина, что свидетельствует об уменьшении резистентности к нему.
- Терапия эксенатидом не вызывает подавления секреции нативного ГПП-1. Достижение компенсации углеводного обмена за счет уменьшения глюкозотоксичности не приводит к повышению функциональной активности клеток, продуцирующих ГПП-1.
- Механизмом, обеспечивающим коррекцию инсулинорезистентности на фоне интенсификации лечения эксенатидом, является снижение уровня резистина на 26,5% ( $p = 0,002$ ).



## ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*, 2015. 18(15): 1-112.
- American Diabetes Association. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, 2015. 38(1): 41-48.
- Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T et al. Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2011. 34(Suppl 2): 251-257.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Инновации в лечении сахарного диабета 2-го типа: применение инкретинов. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2010. 82. 10: 5-10.
- Шестакова Е.А. Изучение факторов, влияющих на секрецию инкретинов, у лиц с различными нарушениями углеводного обмена. Дисс. канд. мед. наук. М., 2014. 127 с. 12.

**Баета®**  
ЭКСЕНАТИД  
РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ

# ЖИЗНЬ БЕЗ ВОЛН

**БАЕТА – эффективный контроль постпрандиальной гликемии сравнимый с ультракоротким инсулином<sup>1\*</sup>**

- Эффективный контроль постпрандиального уровня глюкозы крови<sup>2</sup>
- Эффективность вне зависимости от исходного уровня HbA<sub>1c</sub><sup>3</sup> и длительности сахарного диабета<sup>4-7</sup>
- Эффективность в комбинации с различными видами сахароснижающей терапии (базальный инсулин, таблетированные сахароснижающие препараты)<sup>8</sup>

Регистрационный номер: ЛС-002221. Торговое название препарата: БАЕТА®. Международное непатентованное название (МНН): Эксенатид. Лекарственная форма: Раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Мониторинг Сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии в дополнение к диете и физической нагрузке для достижения адекватного гликемического контроля. Комбинированная терапия. Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидину, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины или метформина и тиазолидинона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля. Сахарный диабет 2 типа в качестве дополнительной терапии к комбинации препаратов базального инсулина и метформина для улучшения гликемического контроля. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к эксенатиду или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического ketoacidosis; тяжелая степень почечной недостаточности (клиринг креатинина < 30 мл/мин). Наличие тяжелой забросной желудочно-кишечного тракта с сопутствующим парезом желудка, беременность и грудное вскармливание; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность препарата БАЕТА® у детей не установлена); острый панкреатит. С осторожностью: панкреатит в анамнезе. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат БАЕТА® вводится подкожно в область бедра, живота или плеча. Начальная доза составляет 5 мкг, которую вводят два раза в сутки в любой момент в течение 60-минутного периода времени перед ужином и вечером приемом пищи. Не следует вводить препарат после приема пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжается без изменения дозы. Через 7 месяцев после начала лечения дозу препарата БАЕТА® можно увеличить до 10 мкг два раза в сутки. При совместном назначении препарата БАЕТА® с метформин, тиазолидином или с комбинацией этих препаратов, исходная доза метформина или тиазолидинона может не меняться. В случае комбинации препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии. В случае комбинации препарата БАЕТА® с препаратом инсулина может потребоваться снижение дозы препарата инсулина с целью снижения риска гипогликемии. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Мониторинг побочных реакций, встречающихся чаще, чем в отдельных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥10%); часто (≥1%, <10%); нечасто (<0,1%, <1%); редко (<0,01%, <0,1%); очень редко (<0,01%). Очень часто – тошнота, рвота, диарея, гипогликемия (в комбинации с производным сульфонилмочевины); кожная реакция в месте инъекции (зуд); часто – диспепсия, диарея, головокружение, головная боль, снижение аппетита, слабость, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм; редко – сонливость, кожные реакции в месте инъекции (сыпь, покраснение), дегидратация (в большинстве случаев связанная с тошнотой, рвотой или диареей), антиаритмический эффект, острый панкреатит; нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови); очень редко – анафилактическая реакция. Сообщалось о нескольких случаях повышения времени свертывания крови при одновременном применении варфарина и эксенатида, нечасто сопровождающегося кровотечениями. Так как частота гипогликемии увеличивается при совместном назначении препарата БАЕТА® с производным сульфонилмочевины, необходимо предусмотреть снижение дозы производного сульфонилмочевины при увеличении риска гипогликемии. Большинство эпизодов гипогликемии по интенсивности были слабыми или умеренными и купировались пероральным приемом углеводов. В целом, побочные эффекты по интенсивности были слабыми или умеренными и не приводили к отмене лечения. Чаще всего регистрируемая тошнота слабой или умеренной интенсивности была дозозависимой и уменьшалась с течением времени, не мешая повседневной активности. Спонтанные постмаркетинговые сообщения. Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция (очень редко). Нарушения питания и обмена веществ: дегидратация, обычно ассоциирована с тошнотой, рвотой или диареей; снижение массы тела. Нарушения со стороны нервной системы: диспепсия, сонливость. Нарушения со стороны пищеварительной системы: отрыжка, запор, метеоризм, острый панкреатит (редко; в том числе, в очень редких случаях – некротизирующий или геморрагический). Нарушения со стороны мочевыделительной системы: изменение функции почек, в том числе острая почечная недостаточность, усугубление хронической почечной недостаточности, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: макулезные кожные высыпания, папулезные кожные высыпания, кожный зуд, крапивница, антикоагулянтский эффект, алопеция. Отклонения от нормы, выявленные в лабораторных исследованиях: повышение международного нормализованного отношения (при комбинации с варфарином), в некоторых случаях ассоциировавшееся с развитием кровотечений. Форма выпуска. Раствор для подкожного введения 250 мкг/мл в шприц-ручке по 1,2 мл или 0,4 мл. По одной шприц-ручке. Срок годности. При температуре 2-8 °С. Не использовать в употреблении препарат в шприц-ручке хранить при температуре не выше 25 °С не более 30 дней. Не замораживать. Предостережения при использовании препарата. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности. Не использовать по истечении срока годности. Препарат имеет противопоказания, перед применением ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для медицинских работников. Для получения необходимой информации обращаться в российское представительство компании ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз»: Россия, 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1, тел. +7 (495) 799-56-99, факс +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия, 125284, Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1, тел. +7 (495) 799-56-99, факс +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru BYE 843\_001\_011-26/07/2015

AstraZeneca

# ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ И РОЛЬ САМОКОНТРОЛЯ

## У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

**Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (СД) является одной из глобальных проблем здравоохранения. Профилактика возникновения и прогрессирования данной патологии при СД в первую очередь должна рассматриваться с позиций его максимальной компенсации, где ведущую роль играет обучение пациента и адекватный самоконтроль гликемии.**

### **Ключевые слова:**

*сахарный диабет 2-го типа  
сердечно-сосудистые заболевания  
самоконтроль гликемии*

Согласно прогнозам IDF, к 2035 г. СД будет страдать 592 млн человек, а доля населения с «метаболическим синдромом», из которой ежегодно пополняется количество больных СД, увеличится до 800 млн человек [1]. По данным регистра, в РФ на январь 2015 г. насчитывается около 4,1 млн больных СД, из них с СД 2-го типа (СД2) около 3,7 млн. Однако истинная численность больных СД в России приблизительно в 3–4 раза больше зарегистрированной и достигает 10–11 млн человек. Половина пациентов с СД2 к моменту манифестации заболевания уже имеет осложнения, в т. ч. и со стороны сердечно-сосудистой системы. Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди больных СД2 в 2–4 раза превышает аналогичный показатель в общей популяции и составляет около 70–80%. Осложнения ИБС развиваются на фоне СД раньше и с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин. К 50-летнему возрасту почти у 50% больных СД возникает по меньшей мере одно из них – нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), угрожающие жизни нарушения сердечного ритма, быстрее развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Проведенный М.Ф. Калашниковой и соавт. (2014) анализ непосредственных причин смерти больных СД2 показал, что большинство зарегистрированных случаев летальных исходов приходилось на долю ССЗ – 34,4%, среди которых на первом месте по частоте стояла ХСН (24,7%), на втором месте с одинаковой частотой – ИМ и ОНМК (7,9%). В то же время ИБС (22 и 26,1% среди мужчин и женщин соответственно) была отнесена к заболеваниям, «способствующим наступлению смерти» [2].

Факторами риска патологии коронарных артерий у пациентов с СД, кроме общих для всей популяции гиперлипидемии, гиподинамии, ожирения, артериальной

гипертензии, отягощенной наследственностью по ССЗ и курения, являются и специфические для СД – гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, наличие микроальбуминурии, нарушение гемостаза.

Ведущая роль гипергликемии как фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2, была подтверждена Фремингемским исследованием и DCCT. В ходе 10-летнего наблюдения после окончания UKPDS было установлено, что лишь в том случае, когда строгий контроль гликемии достигается сразу после выявления СД2 и поддерживается в течение 9 лет, отмечается снижение риска не только микро-, но и макроангиопатий. Снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% у больных СД2 приводит к уменьшению риска развития ИМ на 14%, а общей летальности – на 21%. По данным Л.Г. Стронгина и соавт. (2012) снижение уровня HbA1c  $\geq$  1% в течение года у больных СД2 с исходно неудовлетворительным гликемическим контролем приводит к замедлению прогрессирования ХСН. Однако при большой длительности СД2 коррекция гликемии почти не влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [4].

**По данным регистра, в РФ на январь 2015 г. насчитывается около 4,1 млн больных СД, из них с СД 2-го типа около 3,7 млн. Однако истинная численность больных СД в России приблизительно в 3–4 раза больше зарегистрированной и достигает 10–11 млн человек**

У больных ХСН в сочетании с СД2 зависимость между уровнем HbA1c и смертностью носит «U-образный» характер, поэтому неблагоприятный прогноз у этих пациентов представляет как высокий, так и низкий уровень HbA1c, связанный с более частыми гипогликемиями [3, 5]. Такие исследования, как ADVANCE, VADT и ACCORD, показали необходимость индивидуализации целевых значений гликемии и темпов их достижения для конкретного пациента.

Высокая вариабельность уровня гликемии (ВГ) и гипогликемические состояния способствуют прогрессированию осложнений СД. ВГ оказалась независимым предиктором смерти от СД, сердечно-сосудистых осложнений и рака у 1 409 пациентов с СД2 в 10-летнем исследовании Verona Diabetes Study. При этом у пожилых больных высокие значения ВГ повышали риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 2,4 раза [6]. В своей работе G. Su с соавт. (2013) отмечают, что ВГ у пациентов с СД2 с подтвержденной ангиографически ИБС может быть независимым предиктором степени коронарного атеросклероза [7]. Высокая (>5 ммоль/л) амплитуда суточных колебаний гликемии более чем в 2 раза повышает вероятность развития желудочковых аритмий высоких градаций у пациентов с СД2 [8].

Известно, что ИМ при СД, особенно у возрастных пациентов, сопряжен с высокой летальностью на госпитальном этапе. Так, по данным А.Л. Тереховой и соавт. (2015), у пациентов с острым ИМ повышенная летальность ассоциировалась с гликемией при поступлении > 8,0 ммоль/л. При гликемии  $\geq$  11,0 ммоль/л значимо возрастала частота таких осложнений, как фибрилляция желудочков, отек легких, и резко увеличивалась летальность [9]. Однако низкий уровень гликемии (< 4,5 ммоль/л) и высокая ВГ у пациентов с СД в течение года после перенесенного ИМ также значительно увеличивают риск неблагоприятных событий [10]. У больных СД, перенесших аортокоронарное шунтирование, высокая ВГ ассоциирована с риском осложнений в послеоперационном периоде [11]. Периодические колебания уровня гликемии от 5 до 15 ммоль/л в большей степени, чем стабильная на уровне 10 или 15 ммоль/л гипергликемия, индуцируют в сосудах окислительный стресс, хроническое воспаление, дисфункцию эндотелия и играют важную роль в развитии осложнений [12].

В настоящее время для индивидуализированного выбора целей терапии используют алгоритм, в котором уровень целевого HbA1c зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии [13]. Назначение препаратов инсулина, сульфаниламочевин (ПСМ), стимуляторов секреции увеличивает риск возникновения гипогликемии, особенно у пожилых пациентов, у которых они возникают тем чаще, чем ближе уровни гликемии к целевым значениям. Также в группу риска по гипогликемиям можно отнести пациентов с когнитивными нарушениями и большим стажем СД, пациентов со снижением функции печени и почек, с гликемическим профилем, близким к нормальным значениям, а также больных, часто употребляющих алкоголь, пациентов с нарушенным режимом питания, принимающих ПСМ. Риск гипогликемии существует и у больных СД с незначительным стажем заболевания с избыточной массой тела, принимающих ПСМ, соблюдающих диету и похудевших, а также пациентов с сочетанием приема ПСМ и препаратов, усиливающих их действие (некоторые антибиотики, аспирин,  $\beta$ -блокаторы и др.).

Несомненно, что одним из способов гликемического контроля и снижения риска гипогликемии на фоне тера-

пии любыми сахароснижающими препаратами, особенно в группах риска, является обучение больных и регулярный самоконтроль гликемии. Проведение самоконтроля, как стандартного, так и «структурированного», повышает эффективность сахароснижающей терапии у пациентов с СД2, как получающих инсулинотерапию, так и принимающих только таблетированные препараты. Так, в проспективном исследовании STEP было показано, что у пациентов с СД2, не получавших инсулин, через 1 год лечения наблюдалось значимое снижение HbA1c, которое было больше в группе «структурированного» самоконтроля (1,2%) в сравнении с обычным (0,9%) [14]. Согласно данным, полученным А.В. Петровым с соавт. (2012), около половины обследованных пациентов, независимо от вида проводимой терапии, длительности СД и возраста, проводили самоконтроль – при этом лишь 25% контролировали как гликемию натощак, так и постпрандиальную гликемию. Проведение самоконтроля приводило к улучшению компенсации углеводного обмена в случаях проведения самоконтроля натощак и в течение дня как у пациентов, получающих инсулинотерапию, так и у пациентов, получающих только пероральные сахароснижающие препараты [15].

**Факторами риска патологии коронарных артерий у пациентов с СД, кроме общих для всей популяции гиперлипидемии, гиподинамии, ожирения, артериальной гипертензии, отягощенной наследственности по ССЗ и курения, являются и специфические для СД – гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, наличие микроальбуминурии, нарушение гемостаза**

В патогенезе СД2 значимую роль играет инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, а также вызывает активацию свертывающей системы крови и снижение активности фибринолиза. Следствием этого является развитие дислипидемии, особенностью которой является более высокая концентрация триглицеридов. У пациентов с СД и/или высоким риском его развития нормализация липидного обмена не только резко снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, но и способно положительно влиять на осложнения самого СД [16]. В крупном исследовании HPS (Heart Protection Study) было изучено влияние длительного приема статинов на выживаемость больных с исходно высоким риском смерти от ИБС, значительная часть больных имела сопутствующий сахарный диабет. Применение статинов у пациентов с СД2 без клинических признаков ИБС позволило снизить коронарную смертность на 20%, а частоту развития первого нефатального ИМ – на 37%. Благодаря результатам HPS и других исследований в настоящее время считается, что наличие СД уже требует назначения статина.

Артериальная гипертензия (АГ) также является существенным фактором риска развития сердечно-сосуди-

стых осложнений. До 60% больных СД2 страдают АГ и имеют в 2 раза более высокий риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с больными с АГ без СД. Смертность после перенесенного инфаркта миокарда у больных СД на фоне АГ увеличивается в 5–7 раз. Задача определить целевой уровень АД при СД, при котором минимален риск сосудистых осложнений, была поставлена в исследованиях UKPDS 38, ABCD и HOT (Hypertension Optimal Treatment). Было доказано, что снижение систолического (САД) на 10 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) артериального давления на 5 мм рт. ст. эффективнее уменьшало риск прогрессирования любого сосудистого осложнения СД и смертности, чем снижение HbA1c на 1%. Таким образом, при уже имеющихся сосудистых осложнениях СД и сопутствующей АГ контроль АД может играть более важную роль, чем стремление достичь идеальной компенсации гликемии. Исследования показали, что целевой уровень ДАД у больных СД, при котором наблюдается наименьшее количество сердечно-сосудистых осложнений, составляет 80 мм рт. ст., а уровень САД – 130–135 мм рт. ст. При этом необходимо помнить, что иногда достичь уровня САД ниже 140 мм рт. ст. сложно, поэтому при определении индивидуальной цели необходимо учитывать уровень АД, который предшествовал началу терапии гипотензивными препаратами. Достижение рекомендуемой цели должно быть постепенным, особенно в отношении возрастных пациентов. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД целевыми значениями артериального давления на фоне гипотензивной терапии для пациентов с СД являются: ДАД > 70 и ≤ 85 мм рт. ст., САД > 120 и ≤ 140 мм рт. ст., а при наличии ХБП А3 (скорость экскреции альбумина более 300 мг/24 ч) ≤ 130 мм рт. ст. [13].

Известно, что в патогенезе атеросклероза важная роль принадлежит процессам иммунного воспаления. В последние годы большое внимание при изучении механизмов развития атеросклероза уделяется исследованию роли жировой ткани, подтверждена роль гипoadипонектинемии, гиперлептинемии, маркеров воспаления как факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД2 [17, 18].

***В настоящее время для индивидуализированного выбора целей терапии используют алгоритм, в котором уровень целевого HbA1c зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии***

Нужно отметить, что у пациентов с длительным стажем СД ИБС может протекать бессимптомно в виде «немой» (безболевой) ишемии миокарда (БИМ), вплоть до безболевого ИМ. Это обусловлено развитием кардиоваскулярной формы автономной нейропатии. Распространенность БИМ среди больных СД2 значительно больше, чем в

общей популяции. В работе Н.И. Волковой и соавт. (2012) БИМ была диагностирована по данным суточного мониторинга ЭКГ и нагрузочной пробы у  $1/5$  всех обследованных пациентов с СД2 (19,53%) [19]. Больные СД во время БИМ не испытывают болевых ощущений, они могут чувствовать частое сердцебиение, одышку, слабость, выраженную и резкую утомляемость при нагрузке, головокружение, тошноту, усиленное потоотделение, а иногда вообще не испытывать никаких симптомов. Это приводит к более позднему обнаружению заболевания, часто уже на стадии тяжелых осложнений в виде внезапной смерти или ХСН [20]. В настоящее время нет предпочтения какому-либо конкретному диагностическому неинвазивному методу выявления БИМ. Существует множество методик – функциональные нагрузочные пробы, стресс-эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, радиоизотопные методы. Однако наличие у пациентов с СД сопутствующей патологии и осложнений СД, а часто и дороговизна исследования не всегда дают возможность их применить.

***Несомненно, что среди современных глюкометров предпочтительнее приборы, не нуждающиеся в кодировании, в которых любая тест-полоска из любой производственной партии может использоваться без вмешательства пользователя в процесс кодирования***

Профилактика возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при СД, конечно, в первую очередь рассматривается с позиций максимальной его компенсации, где ведущую роль имеет обучение и адекватный самоконтроль с помощью глюкометра со стороны пациента. На точность измерения гликемии могут влиять факторы, которые зависят как от прибора, так и от погрешности измерения по вине пациента. Одной из проблем эффективного контроля гликемии может быть неправильное кодирование глюкометра. Пациенты, особенно возрастные и/или слабовидящие, могут ошибаться в установке или неверно считывать код тест-полосок. Неправильно закодированный глюкометр дает неверные результаты измерений уровня глюкозы в крови. Это может стать одной из причин ошибок в коррекции дозы сахароснижающих препаратов. Несомненно, что среди современных глюкометров предпочтительнее приборы, не нуждающиеся в кодировании, в которых любая тест-полоска из любой производственной партии может использоваться без вмешательства пользователя в процесс кодирования. Конечно, большинство современных глюкометров имеют память с регистрацией даты и времени, автоматический подсчет среднего результата, требуют для тестирования малый размер капли крови, имеют автоматический путь капиллярного всасывания, детекцию «недозаполнения», но в первую очередь глюкометр должен обладать высокой точностью результатов [21] и простотой использования. В связи с этим особый интерес представляет новая система для измерения уровня глю-

козы крови, полностью соответствующая стандарту ISO 15197: 2013. Система включает глюкометр, в котором используются мультиимпульсная технология и патентованный алгоритм, а также тест-полоски с устойчивым к действию неглюкозных сахаров и кислорода ферментом ФАД-ГДГ и новым медиатором. Благодаря введенным усовершенствованиям, в частности новому медиатору, достигнута высокая скорость передачи электрического потенциала, обеспечивается стабильность тест-полосок при разнообразных температурных условиях хранения и минимизируются ошибки измерений, обусловленные interfering субстанциями (парацетамол, аскорбиновая кислота, мочевая кислота, билирубин, холестерин, триглицериды, мальтоза, галактоза). Медиатор позволяет легко и точно считывать показания глюкозы в крови даже при низком уровне гликемии. Мультиимпульсная технология, примененная в системе, использует для анализа образца несколько электрических импульсов с целью повышения точности измерения. Конечный резуль-

тат измерения вычисляется путем сложных математических расчетов, заложенных в патентованный алгоритм прибора. Применение новой системы для измерения уровня глюкозы крови способно значительно повысить

**Профилактика возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при СД, конечно, в первую очередь рассматривается с позиций максимальной его компенсации, где ведущую роль имеет обучение и адекватный самоконтроль с помощью глюкометра со стороны пациента**

возможность проведения регулярного самоконтроля гликемии у пациентов с СД, улучшить компенсацию углеводного обмена, позволяет избежать гипогликемических состояний и, как следствие, развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. Diabetes atlas. 6-th edition 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
2. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. *Сахарный диабет. Эпидемиология*, 2014. (3): 5-16.
3. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Коньшева М.С., Морозова Е.П. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология. Сахарный диабет*, 2012. (2): 17-21.
4. Карпов Ю.А., Старостина Е.Г. Сердечно-сосудистая безопасность препаратов инсулина. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2014. (4): 2-7.
5. Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2010. 375: 481-48.
6. Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, Brun E, Bonadonna RC, Moghetti P et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2000. 23(1): 45-50.
7. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2011. 10(1): 19-1186.
8. Починка И.Г., Стронгин Л.Г., Стручкова Ю.В. Вариабельность гликемии и желудочковые нарушения ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*, 2013. 53(9): 47-51.
9. Терехова А.Л., Зилов А.В., Мельниченко Г.А., Верткин А.Л. Прогнозирование исхода инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом 2-го типа пожилого и старческого возраста. *Медицинский совет*, 2015. 2: 58-62.
10. Su G, Mi SH TH, Li Z, Yang HX, Zheng H, Zhou Y, et al. Impact of Admission Glycemic Variability, Glucose, and Glycosylated Hemoglobin on Major Adverse Cardiac Events After Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care*, 2013. 36(4): 1026-1032.
11. Subramaniam B, Lerner A, Novack V, Khabbaz K, ParyenteWiesmann M, Hess P, et al. Increased Glycemic Variability in Patients with Elevated Preoperative HbA1c Predicts Adverse Outcomes Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 2014. 118(2): 277-287.
12. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating Glucose Is More Deleterious to Endothelial Function and Oxidative Stress Than Mean Glucose in Normal and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, 2008. 57(5): 1349-1354.
13. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет*. 2015. 18(15): 1-171.
14. Polonsky WH, Fisher L, Shikman CH, Hinnen DA, Prkin CG, Jelsovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes: Results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*, 2011. Feb.34(2): 262-267.
15. Петров А.В., Калининкова А.А., Суворова Л.А., Стронгин Л.Г., Логутова Д.В., Глебов С.П. Практика самоконтроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по результатам работы областного диабетического центра. *Сахарный диабет*, 2012. (2): 32-37.
16. Hernandez-Ojeda J, Roman-Pintos LM, Rodríguez-Carrizalez AD et al. Effect of rosuvastatin on diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2014. 7: 401-407.
17. Вербовой А.Ф., Морковских Н.В. Маркеры эндокринной системы и воспаления как прогностические факторы риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. *Вестник российской академии медицинских наук*, 2011. (3): 37-42.
18. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Шаронова Л.А. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания. *Фарматека*, 2015. (5): 38-43.
19. Волкова Н.И., Харахашян А.В., Сорокина Ю.А., Давиденко И.Ю. Стратификация больных сахарным диабетом 2 типа по риску развития безболезненной ишемии миокарда. *Сахарный диабет*, 2012. (1): 19-24.
20. Поздние осложнения сахарного диабета, диагностика и лечение. Вербовой А.Ф., Скудаева Е.С., Шаронова Л.А., Никитин О.Л. Учебно-методическое пособие. Самара, 2012.
21. Frank J, Wallace JF, Pardo Set al. Performance of the CONTOUR TS Blood Glucose Monitoring System. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2011. 5(1): 198-205.

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ, ФЕНОФИБРАТОМ И ИХ КОМБИНАЦИЕЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Основой лечения атерогенной дислипидемии при сахарном диабете (СД) 2-го типа являются статины [1, 3]. При дислипидемии с высоким уровнем триглицеридов (ТГ) и низкой концентрацией холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) традиционно применяются фибраты [2, 4]. В России ограничен опыт применения статинов, фенофибрата и комбинации данных препаратов у пациентов с СД 2-го типа.

В течение 1 года у 231 пациента с СД 2-го типа проводилась гиполипидемическая терапия аторвастатином 20 мг/сут, 30 пациентов получали фенофибрат и 15 – комбинацию данных препаратов. 44 пациента с СД 2-го типа не принимали гиполипидемические препараты ввиду отказа от проводимой терапии. Оценивали эффективность, переносимость и безопасность данной терапии при СД 2-го типа. Терапия аторвастатином в течение 1 года позволила достигнуть целевых уровней общего холестерина (ХС) у 67,5% больных, ТГ – у 71,4%, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – у 50% и ХС ЛПВП – у 30,0%. При этом у 30,0% пациентов с СД 2-го типа достигнуты целевые значения всех липидных показателей. Терапия фенофибратом 145 мг/сут в течение 1 года позволяет достигнуть целевых уровней общего ХС у 45,5% больных, ТГ – у 58,0%, ХС ЛПНП – у 30,0% и ХС ЛПВП – у 30,0%. У 30,0% пациентов с СД 2-го типа достигнуты целевые значения как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП. Комбинированная терапия аторвастатином и микронизированным фенофибратом обладает наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности, в 2 раза чаще позволяет достигнуть целевых уровней как ХС ЛПНП и ТГ, так и ХС ЛПВП.

## Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа

атерогенная дислипидемия

аторвастатин

фенофибрат

комбинация гиполипидемических препаратов

## ВВЕДЕНИЕ

Частота распространенности и тесная связь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы выводят сахарный диабет 2-го типа в ранг серьезных медико-социальных проблем [5]. Прогноз продолжительности жизни больных СД определяется формированием тяжелых макрососудистых осложнений. Основной угрозой жизни больных СД 2-го типа являются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Причина чрезвычайно высокой сердечно-сосудистой смертности при СД 2-го типа обусловлена сочетанием сразу нескольких факторов риска быстрого прогрессирования атеросклероза: гипергликемии, артериальной гипертензии (АГ) и

атерогенной дислипидемии. Тяжесть сосудистых поражений, ранняя инвалидизация и преждевременная летальность больных СД требуют безотлагательного назначения гиполипидемической терапии, препаратами выбора являются статины [1, 3]. Для лечения атерогенной дислипидемии с высоким уровнем триглицеридов и низкой концентрацией холестерина липопротеидов

**Причина чрезвычайно высокой сердечно-сосудистой смертности при СД 2-го типа обусловлена сочетанием сразу нескольких факторов риска быстрого прогрессирования атеросклероза: гипергликемии, артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии**

высокой плотности (ХС ЛПВП) традиционно применяются фибраты, в т. ч. у больных СД 2-го типа [2, 4]. В России практический опыт гиполипидемической терапии у пациентов с СД 2-го типа ограничен, частота назначения и приверженность пациентов к лечению статинами, фибратами и их комбинацией остаются низкими.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность дифференцированной терапии аторвастатином, фенофибратом и их комбинацией у больных СД 2-го типа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 1 года наблюдали 276 пациентов с СД 2-го типа и дислипидемией, принимавших гиполлипидемические препараты, и 44 пациента с СД 2-го типа без гиполлипидемической терапии.

Критерии включения в исследование: СД 2-го типа без тяжелых сосудистых осложнений, АГ 1–2-й степени, дислипидемия II Б типа. Критерии исключения: вторичные АГ, СД 1-го типа, тяжелые сосудистые осложнения СД 2-го типа, обострение хронических заболеваний печени и почек, острые инфекционные и онкологические заболевания.

### **В России практический опыт гиполлипидемической терапии у пациентов с СД 2-го типа ограничен, частота назначения и приверженность пациентов к лечению статинами, фибратами и их комбинацией остаются низкими**

В исследование включили 15,3% мужчин и 84,7% женщин, средний возраст –  $60,8 \pm 6,9$  года, средняя продолжительность заболевания –  $5,8 \pm 4,9$  года. Средний уровень индекса массы тела (ИМТ) –  $32,6 \pm 4,7$  кг/м<sup>2</sup>, объем талии (ОТ) –  $107,2 \pm 2,5$  см, отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) – 0,95. Средние значения систолического артериального давления (АД) соответствовали  $136,7 \pm 15,8$  мм рт. ст., диастолического АД –  $81,7 \pm 6,9$  мм рт. ст.

Уровень общего ХС и ТГ определяли стандартным биохимическим методом, содержание ХС ЛПВП – ферментативным методом после преципитации из сыворотки крови ХС ЛПНП и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) смесью фосфовольфрамовой кислоты с хлоридом магния. Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда: общий ХС – (ХС ЛПВП + ТГ/2,2), тип дислипидемии определяли по классификации Фредриксона. При оценке липидных показателей исходили из нормативов российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [6]. Пациентам проводилась комбинированная антигипертензивная терапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА), антагонистами кальция, кардиоселективными β-блокаторами, тиазидоподобными диуретиками с достижением у большинства из них целевого уровня АД. Исходно пациенты получали препараты сульфонилмочевины 2-й генерации и метформин, по показаниям применялась инсулинотерапия с достижением уровня HbA1c  $6,6 \pm 0,8\%$ . После включения пациентов в исследование к проводимой сахароснижающей и

антигипертензивной терапии дополнительно в течение 1 года назначали аторвастатин 20 мг/сут, при гипертриглицеридемии более 4,5 ммоль/л применяли фенофибрат. При отсутствии достижения целевых значений триглицеридов на фоне терапии аторвастатином дополнительно назначался фенофибрат.

Безопасность лечения контролировали мониторингом активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) ежемесячно в первые 3 месяца, затем 1 раз в 3 месяца лечения. Все пациенты обучены в школе СД 2-го типа, информированы о клинических проявлениях побочных эффектов статинов, самостоятельно контролировали уровень глюкозы крови и АД.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel Windows XP. Количественные признаки при нормальном распределении значений представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M – среднестатистическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Различия при  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучали в течение года эффективность и безопасность применения различных гиполлипидемических препаратов (аторвастатин, фенофибрат) и их комбинации у больных СД 2-го типа.

Аторвастатин в дозе 20 мг/сут эффективно снижает уровень общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП уже через три месяца применения, положительная динамика липидных показателей сохранялась в течение 1 года (табл. 1). Терапия аторвастатином 20 мг/сут в течение 1 года позволяет достигнуть целевых уровней общего ХС у 67,5% больных, ТГ – у 71,4%, ХС ЛПНП – у 50% и ХС ЛПВП – у 30,0%. У 30,0% пациентов с СД 2-го типа достигнуты целевые значения как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП [2]. У остальных больных, не достигших целевых значений ХС ЛПНП и ТГ через один год терапии аторвастатином, выявлено снижение уровня ХС ЛПНП и ТГ более чем на 50% от исходных значений.

### **Комбинированная терапия аторвастатином и микронизированным фенофибратом обладает наиболее выраженным гиполлипидемическим эффектом, у 60,0% пациентов с СД 2-го типа через 1 год применения отмечались целевые уровни как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП**

Изучали влияние микронизированного фенофибрата на значения липидных фракций у больных СД 2-го типа через 3 мес., 0,5 года и один год применения (табл. 2).

Терапия фенофибратом, как и аторвастатином, эффективно снижает уровень общего ХС и ТГ уже через три месяца применения, но с меньшей эффективностью влияния на содержание ХС ЛПНП. Терапия микронизирован-

ным фенофибратом 145 мг/сут в течение 1 года позволяет достигнуть целевых уровней общего ХС у 45,5% больных, ТГ – у 58,0%, ХС ЛПНП – у 30,0% и ХС ЛПВП – у 30,0%. У 30,0% пациентов с СД 2-го типа достигнуты целевые значения как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП [2].

Пациентам, принимавшим аторвастатин 20 мг/сут с недостаточным эффектом влияния на уровень ХС ЛПВП и ТГ, назначалась комбинированная терапия аторвастатином с дополнительным включением микронизированного фенофибрата (табл. 3).

**Применение гиполипидемических препаратов в течение 1 года не ухудшает состояние углеводного обмена, рациональная сахароснижающая терапия позволяет достичь в группе пациентов, принимавших гиполипидемические препараты, целевых уровней HbA1c**

Комбинированная терапия аторвастатином и микронизированным фенофибратом обладает наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, у 60,0% пациентов с СД 2-го типа через 1 год применения отмечались целевые уровни как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП.

Эффективность влияния аторвастатина и фенофибрата на липидные показатели неравнозначна, терапия аторвастатином позволила добиться целевых значений общего ХС и ХС ЛПНП уже через три месяца применения, целевых значений ТГ – только через один год. Фенофибрат эффективно снижает уровень ТГ уже через три месяца терапии, в меньшей степени влияет на значения ХС ЛПНП. Тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП наблюдается при применении каждого из препаратов, для усиления влияния гиполипидемической терапии, в первую очередь на ХС ЛПВП, рекомендуется комплексная терапия с применением комбинации аторвастатина и фенофибрата длительностью не менее 1 года. Комбинированная терапия по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности в 2 раза чаще позволяет достигнуть целевых уровней как ХС ЛПНП и ТГ, так и ХС ЛПВП, безопасна при применении в течение 1 года.

Применение гиполипидемических препаратов в течение 1 года не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена. В группе пациентов, принимавших аторвастатин, или фенофибрат, или их комбинацию, на фоне сахароснижающей терапии отмечается положительная динамика всех параметров углеводного обмена с достижением через 1 год средних показателей, соответствующих целевым значениям HbA1c [1]. В группе пациентов, не получавших гиполипидемические препараты, на фоне сахароснижающей терапии через 1 год уровень HbA1c достоверно не изменился, увеличение содержания гликемии натощак и постпрандиальной гликемии по сравнению с исходным связано с более низкой приверженностью лечению (табл. 4).

Таким образом, применение гиполипидемических препаратов в течение 1 года не ухудшает состояние углеводного обмена, рациональная сахароснижающая терапия позволяет достичь в группе пациентов, принимавших гиполипидемические препараты, целевых уровней HbA1c.

Исследовали частоту микрососудистых осложнений у больных СД 2-го типа, сравнили распространенность микрососудистых осложнений на фоне гиполипидемической терапии и без нее.

Исходно частота и степень тяжести микрососудистых осложнений не различалась, на фоне применения гиполипидемических препаратов в течение года частота диабетической нефропатии в стадии протеинурии была достоверно ниже, чем в группе без гиполипидемической терапии (ОШ – 3,1; 95% ДИ – 1,7–5,7) (табл. 5).

У пациентов с СД 2-го типа отмечается высокая частота микрососудистых осложнений (преимущественно диабетической полинейропатии), которая может быть обусловлена как поздней диагностикой, так и неудовлетворительным гликемическим контролем заболевания. Гиполипидемическая терапия не оказывает отрицатель-

**Таблица 1. Динамика липидных показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии аторвастатином (n = 231), M ± σ**

Показатели липидов, ммоль/л	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Общий ХС	6,8 ± 1,2	4,8 ± 0,6 *	4,5 ± 0,8 *	4,4 ± 0,7 *
Триглицериды	3,0 ± 1,4	2,0 ± 0,9 *	1,8 ± 0,7 *	1,69 ± 0,6 *
ХС ЛПНП	4,0 ± 0,2	2,3 ± 0,6 *	2,3 ± 0,6 *	2,1 ± 0,4 *
ХС ЛПВП	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3

Примечание. \* – p < 0,05 – достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

**Таблица 2. Динамика состояния липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии фенофибратом (n = 30), M ± σ**

Показатели липидов, ммоль/л	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Общий ХС	6,4 ± 1,0	4,9 ± 0,5 *	4,8 ± 0,6 *	4,7 ± 0,6 *
Триглицериды	4,4 ± 1,6	1,6 ± 0,6 *	2,0 ± 0,9 *	1,7 ± 0,6 *
ХС ЛПНП	3,6 ± 2,1	2,8 ± 1,0	2,75 ± 1,0	2,7 ± 0,3
ХС ЛПВП	1,15 ± 0,3	1,17 ± 0,3	1,17 ± 0,34	1,16 ± 0,1

Примечание. \* – p < 0,05 – достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

**Таблица 3. Динамика липидных показателей у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной терапии аторвастатином и фенофибратом (n = 15), M ± σ**

Показатели липидов, ммоль/л	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год
Общий ХС	6,7 ± 0,8	4,8 ± 0,4	4,8 ± 0,7	4,5 ± 0,6 *
Триглицериды	4,0 ± 2,1	1,9 ± 0,7	1,9 ± 0,9	1,4 ± 0,5 *
ХС ЛПНП	4,5 ± 0,8	2,9 ± 0,05	2,8 ± 0,05	2,4 ± 0,4 *
ХС ЛПВП	0,6 ± 0,03	0,9 ± 0,05	1,0 ± 0,04	1,1 ± 0,04 *

Примечание. \* – p < 0,05 – достоверность различий по сравнению с исходными показателями.

**Таблица 4. Динамика состояния углеводного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, М ± σ**

Параметры	На фоне гиплипидемической терапии (n = 276)			Без гиплипидемической терапии (n = 44)		
	исходно	через 6 мес.	через 1 год	исходно	через 6 мес.	через 1 год
Гликемия натощак, ммоль/л	7,7 ± 2,2	6,9 ± 1,7*	6,9 ± 1,8 *	7,1 ± 1,7	8,0 ± 2,6 *	8,5 ± 2,9 *
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	8,9 ± 2,3	8,35 ± 2,2*	8,3 ± 2,2 **	8,7 ± 2,4	9,2 ± 2,8	10,3 ± 2,8 *
HbA1c, %	7,5 ± 1,5	6,8 ± 1,2*	6,6 ± 1,3 *	7,4 ± 1,5	8,3 ± 1,8	7,9 ± 1,8

Примечание. \* – p < 0,05 – статистическая значимость различий по сравнению с исходными показателями.

**Таблица 5. Частота микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне и без гиплипидемической терапии**

Микрососудистые осложнения		На фоне гиплипидемической терапии (n = 276)		Без гиплипидемической терапии (n = 44)	
		исходно	через 1 год	исходно	через 1 год
Ретинопатия, абс./%	Всего:	111/40,2	138/50,0	19/43,2	27/61,4
	непролиферативная	69/25,0	91/33,0	13/29,5	17/38,6
	препролиферативная	27/9,8	32/11,6	5/11,4	9/20,5
	пролиферативная	15/5,4	15/5,4	1/2,3	1/2,3
Нефропатия, абс./%	Всего:	168/60,8	193/69,9	24/54,6	33/75,0
	микроальбуминурия	121/43,7	143/51,8	12/27,3	15/34,1
	протеинурия	47/17,1	50/18,1	12/27,3	18/40,9*
Полинейропатия, абс./%	Всего:	222/80,4	244/88,4	34/77,3	42/95,5
	с легкими сенсомоторными расстройствами	63/22,8	68/24,6	10/22,7	12/27,3
	с умеренными сенсомоторными расстройствами	159/57,6	176/63,8	24/54,6	30/68,2

Примечание. \* – p < 0,05 – статистическая значимость различий между группами.

ного влияния на состояние углеводного обмена, не ухудшает течение микроангиопатий, безопасна при применении в течение 1 года (табл. 5).

Таким образом, терапия с дифференцированным подходом к назначению гиплипидемических препаратов позволяет достичь целевого уровня липидов у большинства пациентов, безопасна и не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена и течение микроангиопатий.

**Гиплипидемическая терапия не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена, не ухудшает течение микроангиопатий, безопасна при применении в течение 1 года**

## ВЫВОДЫ

1. Гиплипидемическая терапия как аторвастатином, так и фенофибратом в течение 1 года позволяет достигнуть целевых уровней как ХС ЛПНП, ТГ, так и ХС ЛПВП у трети пациентов, не оказывает отрицательного влияния на состояние углеводного обмена, не ухудшает течение микроангиопатий и безопасна в применении.
2. Для усиления гиплипидемического эффекта, в первую очередь влияния на ХС ЛПВП, рекомендуется комплексная терапия с применением комбинации аторвастатина и фенофибрата длительностью не менее 1 года.

3. Комбинированная терапия аторвастатином и фенофибратом по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности в 2 раза чаще позволяет достигнуть целевых уровней как ХС ЛПНП и ТГ, так и ХС ЛПВП, безопасна при применении в течение 1 года.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: 2013.
2. Батрак Г.А. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2-го типа: диагностика нарушений и их прогностическое значение: дис. ... д-ра мед. наук : 14.19.04 / Батрак Галина Алексеевна. Иваново, 2014. 195 с.
3. Батрак Г.А., Мясоедова С.Е. Оценка эффективности длительной низкодозовой терапии аторвастатином в профилактике макрососудистых осложнений у больных пожилого возраста сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2010. 9. 3: 68–72.
4. Батрак Г.А., Мясоедова С.Е. Эффективность и безопасность фенофибрата в коррекции дислипидемии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Профилактическая медицина*, 2010. 13. 4: 63.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плерная лекция). *Сахарный диабет*, 2010. 3 (48): 6-13.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр, М., 2012. *Российский кардиологический журнал*, 2012. 4(96): 5-31.

А.В. МУРАШКО, д.м.н., профессор, А.А. МУРАШКО

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

# БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ:

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Бактериальный вагиноз (БВ) – одна из наиболее распространенных инфекционных патологий женщин детородного возраста. Бактериальный вагиноз – это состояние, при котором нормальная микрофлора влагалища, представленная в основном лактобактериями, заменяется многочисленной анаэробной и другой условно-патогенной флорой. Установлена связь дисбактериоза с такими осложнениями, как разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, инфекции хориона, амниона, околоплодных вод, внутриутробная гибель плода. Это говорит о необходимости проведения скрининга бактериального вагиноза и его лечения до наступления беременности.

### Ключевые слова:

бактериальный вагиноз  
микрофлора  
лактобактерии  
диагностика, лечение

### МИКРОФЛОРА ВЛАГАЛИЩА

Нормальная микрофлора влагалища женщины репродуктивного возраста содержит грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-аэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы, при этом 95–98% всех микроорганизмов представлено лактобактериями, среди которых 96% являются  $H_2O_2$ -продуцирующими штаммами [1]. К нормальной вагинальной микрофлоре относят даже генитальные микоплазмы в титре  $<10^4$  КОЕ/мл и грибы рода *Candida* в количестве, не превышающем  $10^3$  КОЕ/мл. По некоторым данным, *Atopobium vaginae* также является представителем нормофлоры, однако этот микроорганизм недостаточно изучен и чаще встречается у женщин с бактериальным вагинозом [2, 3].

В свою очередь, микрофлора беременных отличается от таковой у небеременных женщин фертильного возраста. Отмечается значительное преобладание *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. Jensenii* и уменьшение численности других микроорганизмов. Также микрофлора влагалища беременных обладает большей стабильностью и резистентностью [4, 5].

В процессе эволюции сформировались механизмы биологической защиты половых органов к возможному воздействию различных патогенных факторов, в т. ч. и инфекционных агентов. К ним относятся: сомкнутое состояние половой щели, локальная независимая система выработки антител против некоторых бактерий шейки матки, кислая среда влагалища. Лактобактерии участвуют в образовании экологического барьера, обеспечивая колонизационную резистентность, продуцируют  $H_2O_2$ , лизоцим, бактерицины, но основным механизмом является их способность к кислотообразованию. Молочная кислота образуется в результате деструкции гликогена эпи-

телиа, определяет кислую реакцию ( $pH < 4,5$ ) и является в таких условиях мощным микробицидом, способным предотвратить развитие урогенитальной инфекции [6].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ БВ

Бактериальным вагинозом (БВ), по различным данным, болеют около 30% женщин [7]. Среди беременных распространенность БВ составляет от 15 до 46% [8]. К факторам риска формирования БВ относят курение, низкий социальный статус, лечение антибиотиками, беспорядочные половые связи. При этом бактериальным вагинозом редко болеют девочки в пубертатном периоде и женщины в постменопаузе (после 50 лет), что подтверждает большое значение гормональных факторов в его происхождении [9, 10].

Этиологическими факторами наиболее часто являются *Gardnerella vaginalis* и *Prevotella*, *Peptostreptococcus* и *Bacteroides spp.* [11, 13]. Основное значение в развитии БВ долгое время придавали *G. vaginalis*, выделяемой в 92% случаев из нижних половых путей. Однако вирулентные штаммы *G. vaginalis* и механизм развития БВ еще предстоит определить. Ряд авторов придерживается мнения, что *G. vaginalis*, вызывая воспаление, создает условия для распространения облигатных анаэробов [11, 12]. Кроме того, в последние 10 лет методом ПЦР были выявлены новые микроорганизмы – *Atopobium vaginae*, которые более специфичны для БВ, чем *G. vaginalis*, а также виды *Leptotrichia*, *Megasphaera*, неизвестные ранее виды рода *Clostridium* [4]. Отсутствие животной модели *G. vaginalis*-ассоциированной инфекции также делает ее роль в развитии БВ неясной [13]. Считают, что БВ может развиваться на фоне снижения местного иммунитета, изменения свойств лактобактерий (превалирование штаммов лактобактерий, не продуцирующих  $H_2O_2$ ) и по ряду других причин. На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении, что БВ – полиэтиологичное заболевание.

### КЛИНИКА

Классическим симптомом БВ является запах, описываемый как рыбный. Это связано с продукцией аминов

(в т. ч. триметиламина, путресцина и кадаверина) анаэробными бактериями. С ростом pH амины испаряются сильнее, в связи с этим пациентки отмечают усиление запаха при защелачивании среды, например после полового акта, во время менструаций. Большое количество выделений из влагалища – наиболее частый, но менее специфичный симптом. Рыбный запах, выделения из влагалища встречаются в 70–90% пациентов с БВ, однако эти же симптомы отмечались у 57% женщин без БВ, что указывает на их неспецифичность. Важным обстоятельством представляется наличие у 45% пациенток БВ жалоб на симптомы раздражения (жжение, зуд, боль), что более характерно для вагинитов и может ввести в заблуждение относительно диагноза. Таким образом, для подтверждения диагноза необходимо проводить дополнительные исследования. Более того, исследования с использованием рутинного скрининга показали, что в 50% случаев БВ протекает бессимптомно [7, 14, 15].

## ДИАГНОСТИКА БВ

Основным способом клинической диагностики является метод Амсея [16]. Диагноз БВ может быть поставлен на основании 3 из 4 критериев, предложенных R. Amsel: 1) повышение pH влагалищного отделяемого >4,5; 2) патологический характер влагалищных выделений; 3) положительный аминный тест (рыбный запах); 4) выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании неокрашенных и окрашенных по Граму мазков. Для выявления этих критериев существуют экспресс-тесты: FemExam (исследование на триметиламин и измерение pH), перчатки для измерения pH самой пациенткой, BVBlue (измерение сиалидазной активности), Pip Activity TestCard (измерение пролин-аминопептидазной активности) [8].

В научном сообществе микробиологический метод считается предпочтительным, поскольку около 50% БВ протекают бессимптомно. Микробиологическая диагностика основана на окрашивании мазков по Граму и оценивается по шкале Nugent, которая отражает преобладающую флору: нормальная (0–3 балла), промежуточная (4–6 баллов) и БВ (7–10 баллов). К лабораторным методам относятся также метод Айсона – Хэя, метод, основанный на критериях ВОЗ, и ПЦР-метод. Метод, основанный на ПЦР, дает возможность определения качественного и количественного состава микрофлоры в реальном времени. Он обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет выявлять анаэробную флору, и в частности *Atopobium vaginae*, чья роль в развитии БВ активно дискутируется [13, 17].

## ОСЛОЖНЕНИЯ

Одной из основных проблем больных БВ является повышение восприимчивости к другим ИППП. В исследованиях доказана связь между БВ и ВИЧ. В отсутствие лактобактерий в микрофлоре влагалища риск заражения ВИЧ-инфекцией увеличивается в 2–3,7 раза, риск зара-

жения гонореей – в 1,7 раза, восприимчивость к вирусу герпеса II типа повышается в 2,1 раза [18]. Терапия метронидазолом снижает риск заболевания хламидийной инфекцией, но не другими ИППП.

При БВ увеличивается риск инфекции после операции на органах малого таза. Так, было показано, что воспалительные заболевания органов малого таза осложнили течение послеоперационного периода у 11,2% женщин, получавших плацебо по поводу сопутствующего БВ. Прием метронидазола в течение 10 дней в такой же ситуации снизил число ВЗОМТ до 3,8%.

Среди женщин, принимавших метронидазол либо плацебо в течение 10 дней перед операцией, обнаружили у 3,8% женщин группы, принимавшей метронидазол, по сравнению с 11,2% плацебо-группы. В других исследованиях показано 5,6-кратное увеличение риска развития инфекционных осложнений при определении ключевых клеток во влагалищных мазках перед операцией [18].

БВ связывают с 6-кратным увеличением риска послеродового эндометрита после операции кесарева сечения. Применение метронидазола снижает риск постоперационного эндометрита у женщин с или без БВ [14].

**Микрофлора беременных отличается от таковой у небеременных женщин фертильного возраста. Отмечается значительное преобладание *L. vaginalis*, *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. Jensenii* и уменьшение численности других микроорганизмов. Также микрофлора влагалища беременных обладает большей стабильностью и резистентностью**

БВ увеличивает риск внебольничных воспалительных заболеваний органов малого таза, хронического эндометрита, может быть причиной аномальных маточных кровотечений, цистита [14].

Множество исследований выявили связь между БВ во время беременности и ее неблагоприятными исходами (преждевременные роды, низкий вес при рождении, преждевременный разрыв плодных оболочек, послеродовой эндометрит, интраамниальная инфекция). К сожалению, лечение БВ во время беременности не было эффективным в профилактике этих неблагоприятных исходов [14, 19]. Ведение больных с БВ остается важным вопросом и, скорее всего, разрешится только с установлением точных механизмов патогенеза. Исследование генетических факторов, влияющих на развитие осложнений БВ, дало определенные результаты. К примеру, более редкий из 2 аллелей полиморфизма в промоторе фактора некроза опухолей  $\alpha$  связан с повышенным риском преждевременных родов. У женщин с этим аллелем и БВ риск развития преждевременных родов выше в 2–2,5 раза. На данный момент нет четких рекомендаций по лечению БВ во время беременности, за исключением применения метронидазола, способствующего регрессии симптоматики БВ [19].

## ЛЕЧЕНИЕ

Осознание значимости развития анаэробной микрофлоры в целом, а не только *G. vaginalis* дало возможность вступить в современную эпоху лечения БВ. Отличительной чертой БВ являются несовершенство как диагностических критериев, так и тактики лечения, а также часто неверная дифференциальная диагностика БВ и вагинитов. В связи с этим БВ не является частым диагнозом в клинической практике.

Исследования показали неэффективность применения доксицилина и ампициллина внутрь, сульфаниламидов интравагинально, в то же время применение метронидазола внутрь два раза в день в течение 7 дней демонстрирует эффективность в краткосрочном периоде в 99% случаев и в 84% в долгосрочном периоде. Сопоставимую эффективность показывает клиндамицин при приеме внутрь [22].

Метронидазол – нитроимидазол, активный в отношении анаэробных микроорганизмов и простейших. Применяется перорально в виде таблеток или местно в виде суппозитория и гелей. Тинидазол (химический аналог метронидазола) более предпочтителен в лечении БВ, т. к. имеет лучшую фармакокинетику и более длительный период полувыведения [21, 23]. Применение ампициллина не показано из-за появления ампициллин-резистентных штаммов и его бактериостатического действия в отношении лактобактерий [18].

Для лечения БВ активно применяются препараты местного действия. Среди гелей предпочтительны средства, содержащие молочную кислоту. Комбинированные препараты гелей с молочной кислотой и метронидазолом показали высокие результаты в виде быстрой реколонизации лактобактериями и снижения частоты рецидивов [22]. При использовании клиндамицина, метронидазола интравагинально наблюдается улучшение на 21–30-й день, однако при этом происходит эрадикация всей флоры, чувствительной к выбранному антибиотику, и по окончании антибиотикотерапии требуются препараты, способствующие колонизации среды лактобактериями.

К сожалению, к антимикробным средствам часто формируется устойчивость анаэробной флоры, что обуславливает необходимость поиска альтернативных методов лечения.

Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу для здоровья (ВОЗ). Молочнокислые бактерии играют важную роль в торможении роста, адгезии и распространении патогенных микроорганизмов. Колонизационная резистентность пробиотиков обеспечивается созданием биопленок на слизистой влагалища и конкурентными отношениями за питательные вещества и рецепторы с патогенными организмами. Помимо этого, лактобактерии продуцируют  $H_2O_2$ , играющую роль бактерицидного агента, а также молочную кислоту, закисляющую среду, благодаря чему создаются неблагоприятные условия для роста патогенной флоры.

Таким образом, к критериям отбора пробиотиков относят: возможность продуцировать  $H_2O_2$  и молочную кислоту, а также способность к адгезии к эпителиальному слою [26].

Доказательства снижения количества лактобактерий при БВ привели к концепции заместительной терапии для восстановления нормальной микрофлоры влагалища. В качестве пробиотиков преимущественно рассматриваются некоторые штаммы *L. rhamnosus*, *L. reuteri* и *L. crispatus* [24]. Были проведены рандомизированные исследования относительно сравнения эффективности лечения вагинальными пробиотиками и вагинальным метронидазолом. Схема лечения пробиотиками, содержащими *L. rhamnosus* и *L. reuteri*, применяемыми ежедневно перед сном в течение 5 дней, оказалась более эффективной, чем применение метронидазола интравагинально дважды в день в течение 5 дней. Наблюдалась значительная регрессия симптомов БВ в 15-дневный срок у 85% женщин, принимавших пробиотики, против 45%, принимавших лишь метронидазол [27]. Схожие результаты были получены при сравнении двухкомпонентной схемы лечения тинидазолом с пробиотиками против монокомпонентной схемы [28, 29].

**Для лечения БВ активно применяются препараты местного действия. Среди гелей предпочтительны средства, содержащие молочную кислоту**

Проводилось двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по сравнению эффективности терапии вагинальным кремом 2%-ного клиндамицина ежедневно в течение 7 дней и последующим интравагинальным применением пробиотиков (введение в течение 10 дней, в течение трех менструальных циклов) со схемой лечения вагинальным кремом 2%-ного клиндамицина и последующим применением плацебо. По завершении 1-го месяца наблюдения показатель излечения составил 64% в группе пациенток, получавших пробиотики, и 78% в группе плацебо; различия не достигли статистической значимости. В конце исследования (6 мес. наблюдения) показатель излечения составил 65% в группе пробиотиков и 46% в группе плацебо (статистически достоверно) [29]. Исследование показало, что дополнительное лечение молочнокислыми бактериями не улучшает эффективность терапии БВ в течение первого месяца лечения, но удлиняет время до рецидива в долгосрочной перспективе. Применение монотерапии пробиотиками в качестве профилактики рецидива также имело успех относительно группы плацебо (спустя 2 мес. после окончания лечения рецидив отмечен в 16% в группе пробиотиков и в 45% в группе плацебо) [25].

БВ характеризуется повышением pH влагалищного отделяемого, что побуждает предложить использование средств, закисляющих среду. Применение закисляющих влагалищную среду средств, например аскорбиновой кислоты, создает благоприятную среду для роста лакто-

бактерий и неблагоприятные условия для патогенных микроорганизмов. Быстрое снижение pH во влагалище способствует разрушению биопленки, что улучшает эффективность антибактериальной терапии. Исследования показали, что применение монотерапии закисляющими средствами (5 мл геля уксусной кислоты интравагинально дважды в день в течение 7 дней) не имело преимуществ в эффективности перед плацебо-группой. Однако их применение в сочетании с метронидазолом перорально (500 мг два раза в день в течение 5 дней) показало лучшие результаты в сравнении с монотерапией метронидазолом, в т. ч. в виде снижения частоты рецидивов [30, 31].

Современная тактика лечения БВ основана на применении антибиотиков, которые позволяют добиться высокой эффективности в краткосрочной перспективе, однако в долгосрочной перспективе частота возникновения рецидивов при антибиотикотерапии превышает 50%. Это говорит о необходимости профилактики рецидивов БВ средствами, стимулирующими колонизацию слизистой влагалища лактобактериями. Таким образом, исходя из результатов исследований, может быть оправданно применение схем *антибиотик – пробиотик* либо *антибиотик-закисляющее средство* для лечения и профилактики рецидивов БВ.

## ПОДВОДЯ ИТОГИ

- Развитие БВ сопровождается исчезновением  $H_2O_2$ -продуцирующих штаммов лактобацилл и массивным ростом анаэробной флоры. Поиски одного определенного этиологического агента не увенчались успехом.
- Распространенность БВ составляет примерно 30% среди женщин репродуктивного возраста.
- При БВ увеличивается риск таких осложнений, как воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит, маточные кровотечения.
- «Золотой стандарт» диагностики – наличие 3 из 4 критериев Амселя:
  - повышение pH влагалищного отделяемого  $>4,5$ ;
  - патологический характер влагалищных выделений;
  - положительный аминный тест (рыбный запах);
  - выявление ключевых клеток при микроскопическом исследовании неокрашенных и окрашенных по Граму мазков.
- Современные рекомендации лечения включают курс антибиотикотерапии (тинидазол, метронидазол) с последующей профилактикой рецидивов пробиотиками либо препаратами, снижающими кислотность вагинальной среды (аскорбиновая кислота).



## ЛИТЕРАТУРА

1. Гродницкая Е.Э. Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности в поздние сроки гестации в анамнезе. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2011. 1.
2. Карапетян Т.Э. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование). *Акушерство и гинекология*, 2010. 4: 59–63.
3. Кира Е.Ф. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. *Акушерство и гинекология*, 2012. 7: 59–66.
4. Trauma JP, Pascal KE, Zimmerman J, Self MJ, Mordechai E, Adelson ME. Rapid detection of Atopobium vaginae and association with organisms implicated in bacterial vaginosis. *Mol Cell Probes*, 2008. 22: 96–102.
5. Ling Z, Kong J, Liu F, Zhu H, Chen X, Wang Y. et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis. *BMC Genom*, 2010. 11: 488.
6. Кира Е.Ф. Нетрансмиссивные инфекции – новые болезни цивилизации? *Акушерство и гинекология*, 2008. 5: 61–66.
7. Allsworth JE, Peipert JF. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001–2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol*, 2007. 109: 114–120.
8. Кулаков В.И. Практическая гинекология: клинические лекции / под ред. акад. ПАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. 4-е изд., доп. М.: МЕД-пресс-информ, 2008. 752 с.
9. Ryckman KK, Simhan HN, Krohn MA, Williams SM. Predicting risk of bacterial vaginosis: The role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes. *Mol Hum Reprod*, 2009. 15: 31–7.
10. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. *Transl Res*, 2012. 160: 267–282.
11. Nam H, Whang K, Lee Y. Analysis of vaginal lactic acid producing bacteria in healthy women. *J Microbiol*, 2007. 45: 515–20.
12. Hillier S. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis. *N Eng J Med*, 2005. 353: 1886–7.
13. Menard JP, Fenollar F, Henry M, Bretelle F, Raoult D. Molecular quantification of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae loads to predict bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*, 2008. 47: 33–43.
14. Darwish A, Elshar EM, Hamadeh SM, Makarem MH. Treatment options for bacterial vaginosis in patients at high risk of preterm labor and premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007. 33: 781–7.
15. Ворошилина Е.С. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза: исследование количественного и качественного состава сложных микробных сообществ. *Микробиология*, 2011. 13: 70–74.
16. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*, 1983. 74: 14–22.
17. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med*, 2005. 353: 1899–911.
18. Livengood CH. Bacterial vaginosis: an overview for 2009. *Rev Obstet Gynecol*, 2009. 2: 28–37.
19. Donati L, Di Vico A, Nucci M, Quagliozzi L, Spagnuolo T, Labianca A, Bracaglia M, Ianniello F, Caruso A, Paradisi G. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2010. 281: 589–600.
20. Mitchell CM, Hitti JE, Agnew KJ, Fredricks DN. Comparison of oral and vaginal metronidazole for treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: Impact on fastidious bacteria. *BMC Infect Dis*, 2009. 9: 89.
21. Dickey LJ, Nailor MD, Sobel JD. Guidelines for the treatment of bacterial vaginosis: Focus on tinidazole. *Ther Clin Risk Manag*, 2009. 5: 485–9.
22. Decena DC, Co JT, Manalastas RM, Jr, Palaypayon EP, Padolina CS, Sison JM, et al. Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Res*, 2006. 32: 243–51.
23. Schwabke JR, Desmond RA. Tinidazole vs metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 204: 211.e1–e6.
24. Anukam K, Reid G. Probiotics: 100 years (1907–2007) after Elie Metchnikoff's Observation. *Kingsley C Anukam*, 2008: 21.
25. Delia A, Morgante G, Rago G, Musacchio MC, Petraglia F, De Leo V. Effectiveness of oral administration of Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19 in association with vaginal suppositories of Lactobacillus acidophilus in the treatment of vaginosis and in the prevention of recurrent vaginitis. *Minerva Ginecol*, 2006. 58: 227–31.
26. Mclean N, Rosenstein IJ. Characterisation and selection of a Lactobacillus species to recolonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. *J Med Microbiol*, 2000. 49: 543–52.
27. Anukam K, Osazuwa E, Ahonkhai I, Ngwu M, Osemene G, Bruce AW, et al. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Microb Infect*, 2006. 8: 1450–4.
28. Martinez RC, Franceschini SA, Patta MC, et al. Improved cure of bacterial vaginosis with single dose of tinidazole (2 g), Lactobacillus rhamnosus GR-1, and Lactobacillus reuteri RC-14: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Can J Microbiol*, 2009. 55: 133–138.
29. Larsson PG, Stray-Pedersen B, Rytting KR, Larsen S. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Womens Health*, 2008. 8: 3.
30. Holley RL, Richter HE, Varner RE, Pair L, Schwabke JR. A randomized, double-blind clinical trial of vaginal acidification versus placebo for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Sex Transm Dis*, 2004. 31: 236–238.
31. Simoes JA, Bahamondes LG, Camargo RP, et al. A pilot clinical trial comparing an acid-buffering formulation (ACIDFORM gel) with metronidazole gel for the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Br J Clin Pharmacol*, 2006. 61: 211–217.

И.А. АПОЛИХИНА<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, Е.А. ГОРБУНОВА<sup>1</sup>, Ю.В. КУБИЦКАЯ<sup>1</sup>, М.В. ИПАТОВА<sup>1</sup>, д.м.н., А.А. КУЗЕМИН, к.м.н.

<sup>1</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

# РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ: ЧЬЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ?

ГИНЕКОЛОГИЯ

Отношение к абортам со стороны государства и общества менялось в зависимости от экономических и социальных условий жизни, численности населения, обычаев и религиозных верований. Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (ст. 36) установлено, что каждая женщина имеет право самостоятельно решать вопрос о материнстве. Это положение направлено, прежде всего, на защиту здоровья женщины и помогает ей найти выход из трудной жизненной ситуации.

## Ключевые слова:

реабилитация  
хирургическое прерывание беременности  
этиогестрел

Отношение медицинской общественности к абортам неоднозначное как в России, так и за рубежом. В США около 85% врачей отказываются от проведения абортов по религиозным и нравственным убеждениям [1]. В настоящее время у нас также наметилась подобная тенденция, и уже есть акушеры-гинекологи, которые сознательно не участвуют в таких операциях. Этические аспекты данной позиции неоднозначны и спорны. Но важно понимать, что сокращение абортов – дело не медицинских сообществ, а государственных служб, которые должны создать адекватные социальные и экономические условия для обеспеченного и радостного материнства и детства. Дело же врача – сохранить здоровье женщине. Поэтому в условиях, когда мы не можем отказать в проведении аборта, задача акушера-гинеколога – выполнить вмешательство максимально бережно и безопасно для здоровья женщины и помочь ей восстановить репродуктивную функцию, чтобы последующие желанные беременности были для нее возможны. Фактически мы должны, как бы абсурдно это ни звучало, сделать аборт безопасным для материнства.

По данным Отчета о работе МЗ РФ за 2014 г. [2], в РФ функционирует 385 центров медико-социальной поддержки беременных женщин, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, куда в 2014 г. обратилось 150,5 тыс. женщин. Благодаря деятельности этих центров количество абортов за период с 2008 по 2013 г. сократилось на 28%, а в 2014 г. отмечено общее снижение на 7,6% к уровню 2013 г. Тем не менее в 2014 г. в России было выполнено 814 162 аборта (это на 67 215 абортов меньше, чем в 2013 г.).

Наибольшая доля абортов приходится на женщин самого активного репродуктивного возраста – от 20 до 34 лет (42,8 на 1 000 женщин соответствующего возраста), на втором месте возрастная группа от 35 до 49 лет (14,1 на 1 000), на третьем – от 15 до 19 лет (13,9 на 1 000) [3].

Безопасность медикаментозного аборта, по сравнению с хирургическим, давно доказана. Но в России, несмотря на то, что эта медицинская технология утверждена Росздравнадзором еще в 2009 г., лишь в 12% случаев аборт выполняют медикаментозным способом (Айламазян Э. К., 2009), в остальных случаях проводят операцию. Опасность хирургического аборта объясняется осложнениями, которые возможны как в процессе его выполнения, так и в послеоперационном периоде, в т. ч. – отдаленном. При этом промежуток времени после прерывания, в течение которого осложнение проявится, спрогнозировать невозможно. Аборт сам по себе является провоцирующим моментом для возникновения осложнений, ведь это неестественный процесс, при котором происходит грубое вмешательство в состояние гестации.

Послеабортные осложнения наблюдаются у каждой третьей пациентки (Фролова О. Б., 2010), а их частота увеличивается с каждым повторным прерыванием нежеланной беременности (Никифоровский Н.Л. и соавт., 2000) [4]. В отсроченном периоде в 46,7% случаев искусственное прерывание беременности сопровождается различными по выраженности клиническими, ультразвукографическими и морфологическими признаками хронического эндометрита, а в эпителии и строме эндометрия через 2 месяца после аборта подавляется экспрессия рецепторов эстрадиола и прогестерона при нормальных значениях этих гормонов в крови [5]. В течение первого года после аборта у 5–7% женщин развиваются воспалительные процессы; в течение 4–5 лет до 40% перенесших повторный аборт страдают из-за нарушения менструального цикла и репродукции (Сотникова Е.И., 1994). До 75% женского бесплодия является трубным, и его основная при-

чина – послеабортные воспалительные заболевания половых органов, у 17% женщин бесплодие наступает вследствие гормональных нарушений после абортов [6].

Профилактика как ранних, так и отдаленных осложнений после аборта включает в себя три направления:

1. Проведение адекватной антибиотикотерапии до, во время и после аборта для профилактики воспалительных и гнойных осложнений.
2. Применение гормональной контрацепции в целях профилактики нарушений менструального цикла и развития гормонозависимых заболеваний.
3. Воздействие физиотерапевтическими методами, назначение витаминотерапии и адаптогенов для профилактики как воспалительных, так и гормональных нарушений.

Такое инвазивное гинекологическое вмешательство, как аборт, при отсутствии других факторов риска относится к группе условно-чистых операций, при проведении которых целесообразно применение антибиотиков. Данные, полученные в результате многоцентровых рандомизированных клинических исследований, доказывают, что периоперационное применение антибиотиков снижает частоту послеабортных эндометритов в 2 раза, а частоту послеоперационных осложнений – с 20–40 до 1–5%. Чаще применяются цефалоспорины I–II поколения в сочетании с метронидазолом, фторхинолоны II поколения. Наиболее оптимальна монотерапия амоксициллином/клавуланатом, т. к. по сравнению со многими другими антибиотиками эта комбинация активна в отношении энтерококков, кишечной палочки, анаэробов – микроорганизмов, которые чаще всего выявляются при инфекционных осложнениях. Помимо этого, доказана эффективность этого антибактериального средства при однократном введении на фоне хорошей переносимости и безопасности. В условиях стационара целесообразно введение амоксициллина/клавуланата в дозе 1 000 мг/200 мг внутривенно однократно во время вводного наркоза, при необходимости (наличие двух факторов риска и более) такая же доза вводится повторно внутривенно через 4 ч. В ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова при хирургическом аборте также используются: пенициллин 2 млн ЕД или цефазолин 1 000 мг внутривенно однократно, доксициклин 0,3 г перорально (0,1 г за 1 ч до и 0,2 г через 1,5 ч после операции).

Уже на 11-й день после искусственного прерывания беременности в I триместре может произойти овуляция (еще до первого менструального кровотечения). Особенно быстро фертильность восстанавливается при прерывании беременности на ранних сроках [6, 7], при этом подавляющее большинство женщин после аборта сохраняют сексуальную активность. Согласно рекомендациям ВОЗ, при исключении специальных противопоказаний или тяжелых осложнений использовать контрацептивы можно сразу после аборта [4, 7, 8]. При отсутствии медицинских противопоказаний можно использовать любые методы предохранения от нежеланной беременности, но после аборта в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход в подборе контрацептива, чтобы помочь женщине восстановить и сохранить репродуктивное здоровье, а также получить лечебный эффект при необходимости.

**Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)** заслуженно считаются лучшим методом предохранения после аборта с набором лечебных эффектов: нормализация менструального цикла, уменьшение интенсивности и продолжительности менструальной кровопотери, профилактика эндометриоза и воспалительных заболеваний половых органов. Установлено, что в эндокринной системе после аборта возникают послестрессовые изменения: повышается выработка эстрогенов, фолликулостимулирующего, аденокортикотропного и кортикотропных гормонов [9]. Лечебное действие эстроген-гестагенных препаратов обусловлено выраженным антигонадотропным действием и блокированием перевозбуждения гипоталамо-гипофизарной системы, спровоцированным абортом. Применение эстроген-гестагенных препаратов необходимо для восстановления циклической трансформации эндометрия и его десквамации в цикле, следующем после прерывания беременности. Аборт в I триместре, а также септический аборт относятся к состояниям I категории критериев приемлемости ВОЗ для назначения КОК (ограничений в использовании метода нет) [8]. Первая таблетка КОК должна быть принята не позже чем через один день после операции, тогда ее контрацептивная защита наступит сразу и не потребуются дополнительных средств защиты. Начинать прием КОК после 5-го дня от момента аборта уже нецелесообразно. В такой ситуации лучше использовать барьерный метод (обязательно вместе со спермицидами) и отложить старт приема КОК до следующей менструации. После аборта КОК надо принимать не менее трех менструальных циклов подряд. При хорошей переносимости препарата и необходимости дальнейшей контрацепции использование гормонального препарата можно пролонгировать. Однако не стоит забывать стандартные противопоказания для назначения КОК, обусловленные присутствием эстрогенного компонента.

**По данным Отчета о работе МЗ РФ за 2014 г., в РФ функционирует 385 центров медико-социальной поддержки беременных женщин, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, куда в 2014 г. обратилось 150,5 тыс. женщин**

Преимуществами **чистогестагенных контрацептивов** являются отсутствие эстрогензависимых побочных реакций, лучшая переносимость, выраженный лечебный и защитный эффект при ряде гинекологических заболеваний (дисменорея, воспалительные заболевания органов малого таза, эндометриоз и др.), возможность использования у женщин с противопоказаниями приема эстрогенов, в т. ч. у курящих, независимо от количества выкуриваемых в день сигарет и возраста. В отличие от комбинированных средств чистогестагенные контрацептивы используются в непрерывном режиме, из-за чего условия для возникновения регулярных менструальноподобных кровотечений отмены отсутствуют. Поэтому особенностью этих КОК является изменение менструального цикла: ациклические

кровотечения, мажущие межменструальные кровянистые выделения, прогрессирующее уменьшение менструальной кровопотери [7, 10–12]. Прием **мини-пили** начинают сразу же после аборта, желательно в день его проведения, минусом такой контрацепции является необходимость соблюдать строгий ежедневный режим приема таблеток – каждые 24 ч в одно и то же время.

Среди плюсов **инъекционных контрацептивов пролонгированного действия** (например, депо медроксипрогестерона ацетата): удобство применения, высокая эффективность, лечебное действие при гиперпластических процессах эндометрия и молочных желез. Первую инъекцию делают сразу же после аборта и повторяют каждые 3 мес. Учитывая то, что у большинства пациенток на фоне применения инъекционных контрацептивов изменяется характер менструального цикла, перед их назначением надо предупредить женщину о возможных побочных реакциях (ациклические кровянистые выделения, аменорея, увеличение массы тела) и отсроченном восстановлении фертильности [6, 10].

Альтернативой пероральным гормональным препаратам стали рилизинг-системы, которые значительно расширили возможности выбора врачом и пациенткой приемлемого контрацептива. Их преимущества: конфиденциальность метода, длительная неежедневная контрацепция, точность дозирования, выделение гормонов по биологическому градиенту, отсутствие колебаний уровня гормонов крови и необходимости ежедневного самоконтроля, лечебные эффекты, непероральный путь введения препаратов и, следовательно, отсутствие эффекта первичного прохождения через желудочно-кишечный тракт и печень. **Гормональные рилизинг-системы** разделяют на внутриматочные, имплантационные, влагалищные и накожные [8, 10]. Действующим веществом внутриматочных и имплантационных рилизинг-систем являются прогестагены: левоноргестрел и этоноргестрел (гестагенный метод), а влагалищных и накожных – эстроген-гестагенные соединения (комбинированный метод).

Основной механизм действия левоноргестрел – внутриматочной рилизинг-системы (ЛНГ-ВМС) связан с локальным влиянием левоноргестрела на эндометрий: торможение пролиферации, атрофия эпителия и децидуоподобная реакция стромы. Эти изменения обеспечивают невозможность имплантации. Дополнительный механизм действия – увеличение вязкости цервикальной слизи – препятствует проникновению сперматозоидов в полость матки. Поэтому такая контрацепция надежна и эффективна длительное время независимо от пользователя (индекс Перля 0,1). Левоноргестрел оказывает незначительное системное действие, поэтому подавление овуляции происходит в небольшом числе циклов, и на фоне использования ЛНГ-ВМС у 85–95% женщин сохраняются овуляторные циклы. Тем не менее при всех плюсах указанного метода ранее применяемое введение ВМС сразу после аборта в настоящее время не находит подтверждения о своей целесообразности и эффективности из-за послеабортных осложнений [13].

Одними из самых надежных и удобных обратимых контрацептивов пролонгированного действия (Long-Acting

Reversible Contraception (LARC)) являются подкожные импланты с этоноргестрелом, которые были разработаны в начале 1990-х гг. Этоноргестрел – первичный биологически активный метаболит высокоселективного гестагена последнего поколения – дезогестрела. Пиковые концентрации этоноргестрела в сыворотке крови достигаются в течение 1 суток после введения импланта и приводят к подавлению овуляции, также повышается вязкость шейной слизи, что в совокупности обеспечивает высокую эффективность контрацептива (индекс Перля равен 0). Кроме того, более высокая степень защиты от беременности по сравнению с КОК обусловлена полным устранением субъективных факторов (в первую очередь связанных с нерегулярным приемом таблеток). В исследовании В. Affrandi (1998) не было выявлено отрицательного влияния этоноргестрела на минеральную плотность костной ткани у женщин репродуктивного возраста. Кроме того, было показано, что применение этоноргестрела не увеличивает свертываемость крови, напротив, при его использовании в течение 6 мес. снижается уровень тромбина, что было доказано по снижению таких маркеров, как тромбин-анти-тромбиновый комплекс (ТАТ) и фрагмента протромбина F1+2 (с помощью которого проводят мониторинг эффективности не прямых антикоагулянтов) [14].

***Лечебное действие эстроген-гестагенных препаратов обусловлено выраженным антигонадотропным действием и блокированием перевозбуждения гипоталамо-гипофизарной системы, спровоцированным абортom***

Этоноргестрел вводят под кожу сразу после аборта. Препарат обеспечивает длительную контрацепцию (3 года) и лечебные эффекты, присущие гестагенным средствам. Период полувыведения этоноргестрела равен 25 ч (у левоноргестрела – 42 ч). Полностью из организма этоноргестрел выводится в течение 1 нед. после удаления импланта. Фертильность восстанавливается быстро: у 94 женщин способность к овуляции восстанавливается через 3–6 нед. после удаления имплантата с этоноргестрелом.

Комбинированную внутривлагалищную рилизинг-систему в виде кольца, как и комбинированную рилизинг-систему в виде пластыря, можно применять сразу после аборта либо в 1-й день после первой самопроизвольной менструации. Результаты клинических исследований подтвердили не только высокую контрацептивную эффективность и приемлемость трансдермальной и влагалищной контрацептивной систем, но и эффективный контроль цикла в процессе контрацепции (несмотря на микродозы гормонов), отсутствие отрицательного влияния на артериальное давление, массу тела.

Безусловно, при операции искусственного прерывания беременности происходит неизбежная травматизация эндометрия, что в дальнейшем может негативно сказаться на репродуктивном здоровье женщины. Поэтому крайне актуально включение в комплекс лечебных мероприятий

воздействия физическими факторами, которое способствует структурному и функциональному восстановлению эндометрия и благоприятному течению беременности в будущем. Физиотерапия после аборта проводится для купирования боли и снятия отека, достижения утеротонического эффекта и профилактики воспалительных осложнений, улучшения трофических процессов, снижения интоксикации, рассасывания спаек [15]. Принципиально важно максимально раннее начало физиолечения: через 2–4 ч после хирургического аборта, но не позднее чем через 24 ч (т. е. до момента возможного образования фибриновых сгустков) [6, 16]. При назначении полостных методик (с вагинальным индуктором) более быстро происходит опорожнение полости матки, прекращаются кровяные выделения, купируется болевой синдром [17]. На первом этапе, непосредственно после операции, применяются преформированные (искусственно созданные) физические факторы, обладающие противовоспалительным и обезболивающим эффектом. Цель – течение раневого процесса в рамках физиологических констант (от 5 до 10 дней) без активации фибробластической активности с исходом в рубец и атрофию, с одной стороны, и без затяжного течения репаративной регенерации, создающей предпосылки для вторичного инфицирования, – с другой. К таким факторам в первую очередь относят магнитотерапию и лазерное излучение. На втором этапе – в следующем менструальном цикле – желателен проведение повторного курса. Здесь можно использовать широкий арсенал физических факторов в зависимости от возможностей лечебного учреждения. Цель этого этапа – максимальное структурно-функциональное восстановление эндометрия за счет противовоспалительного, дефиброзирующего, трофическостимулирующего и вазопротективного эффектов ряда физических факторов. Выбор физического фактора, как и при назначении лекарственной терапии, делается на основании срока беременности, на котором был выполнен аборт, возраста женщины, ее гормонального статуса и сопутствующих заболеваний.

Наиболее часто используется **магнитотерапия**, при этом с лечебной целью применяется переменное магнитное поле низкой частоты, в основе его клинической эффективности – восстановление нарушенного локального кровотока и замедление процесса склерозирования [18]. Магнитотерапия не вызывает образования эндогенного тепла и повышения температуры в месте воздействия и может применяться у женщин с доброкачественными новообразованиями без тенденции к прогрессивному росту, а также при гормонозависимых заболеваниях [17]. Продолжительность одной процедуры 15 мин, при этом индуктор располагают контактно на передней брюшной стенке в области дна матки [6]. Со вторых суток интенсивность лечения усиливается за счет введения в задний свод влагалища второго индуктора (полостного). Процедуры проводятся ежедневно до 3 раз в день с перерывом между процедурами не менее 2 ч, на курс от 4 до 15 процедур.

При **низкоинтенсивной лазеротерапии** наиболее выражены противоотечный, противовоспалительный, обезболивающий и трофико-регенераторный лечебные эффекты, что

делает полезным ее назначение после аборта. Процедуры проводят ежедневно 1–2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, излучатель устанавливается контактно на передней брюшной стенке в области проекции матки и придатков. В дальнейшем при отсутствии противопоказаний применяют излучатели с полостными насадками. Общая продолжительность процедуры 6 мин, курс до 8 процедур.

Лазеротерапия в сочетании с постоянным магнитным полем (магнитолазеротерапия) взаимно потенцируют эффекты друг друга, увеличивая, таким образом, площадь и интенсивность воздействия. **МИЛ-терапия, или квантовая терапия**, сочетает в себе лечебное воздействие одновременно 4 факторов: импульсное лазерное излучение инфракрасного диапазона волн, непрерывное инфракрасное излучение, излучение красного видимого света и постоянное магнитное поле. После хирургического аборта, выполненного на сроке до 10 недель беременности, применяют МИЛ-терапию с помощью полупроводникового аппарата квантовой терапии. Нами усовершенствована и дополнена методика, которая проводится в 3 этапа. На первом этапе в течение 10 мин (за это время происходит достаточное воздействие на весь объем циркулирующей крови) выполняют надвенное лазерное облучение крови с помощью излучателя «ДУШ», расположенного на тыльной поверхности локтевого сгиба. Это воздействие усиливает эффект от проводимой антибактериальной терапии, т. к. кровь является активным фотоакцептором для ближнего инфракрасного диапазона. На втором этапе стандартным излучателем проводят воздействие контактно, последовательно располагая головку излучателя: в области проекции матки в течение 5 мин, в области проекции правых и левых придатков матки по 2 мин на каждую зону. На третьем этапе стандартную излучающую головку контактно, последовательно располагают в области проекции пояснично-крестцового сплетения на уровне L4-S5, фактически проводя лазеропунктуру, по 2 мин на каждую из 3 зон. Добавление лазеропунктуры усиливает эффект от применения местного воздействия. Процедуры проводят ежедневно, курсом 5–9 процедур. Использование предложенной методики возможно при эндометриозе и миоме матки, не требующих оперативного лечения.

**Инфитатерапия** – лечение импульсным низкочастотным электромагнитным полем низкой интенсивности и негативной полярности [18]. При контактном наложении электродов на область проекции патологического очага улучшается микроциркуляция, за счет чего достигается анальгетический, противовоспалительный и нейротропный эффекты. Применение этого метода возможно у женщин с сопутствующей миомой матки, эндометриозом, варикозным расширением вен органов малого таза и застойными явлениями в малом тазу. Накожные электроды располагают в надлобковой области и симметрично в области крестца, со второго дня интенсивность воздействия увеличивают, используя полостной электрод. Процедура выполняется ежедневно по 20 мин 1–3 раза в день с перерывом не менее 2 ч, на курс 15–20 процедур [6].

**КВЧ-терапия (крайне высокочастотная терапия)** – воздействие с помощью электромагнитного излучения

миллиметрового диапазона крайне высокой частоты и низкой интенсивности, которое, поглощаясь кожными рецепторами, оказывает возбуждающее действие на вегетативную нервную, эндокринную и иммунную системы и способствует активации системы опиоидных рецепторов, повышая адаптационно-приспособительные и защитные реакции организма. Данный вид лечения можно выполнять у пациенток после мини-аборта без отягощенного гинекологического анамнеза, при отсутствии вирусносительства и признаков хронической инфекции [6]. КВЧ-терапия проводится на кожные проекции патологического очага, вегетативные ганглии, болевые и двигательные точки, рефлексогенные и биологически активные зоны ежедневно по 15 мин 1–2 раза в день с перерывом не менее 2 ч, на курс до 20 процедур [16].

**Электроимпульсная терапия** – применение импульсных токов для восстановления деятельности органов и тканей, утративших нормальную функцию. Под влиянием импульсного тока изменяется проницаемость возбудимых мембран и происходит их деполяризация. Уже после первых процедур наступает анальгезирующий эффект, а к концу курса лечения – полное болеутоление. В области воспалительного очага импульсные токи восстанавливают содержание интерстициальных макрофагов, значимо снижают экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ , пролиферативную активность, неоангиогенез и усиливают деградацию коллагена III типа в формирующихся рубцах [15]. Использование электроимпульсной терапии после прерывания беременности целесообразно на втором этапе реабилитации при сочетании хронического эндометрита и тазовых перитонеальных спаек, но с обязательным исключением гормонозависимых образований органов репродуктивной системы. Большое клиническое значение имеет положительное влияние электрических импульсов на регенерацию эндометрия, что подтверждено данными ультразвукового исследования. При процедуре пассивный электрод располагается в надлобковой области, а внутриполостной излучатель в заднем своде влагалища. При всех методах электротерапии сила тока подбирается индивидуально – до ощущения выраженной, но безболезненной вибрации. Процедура проводится по 20 мин раз в день ежедневно, курс до 15 процедур.

**Диадинамотерапия** – воздействие на организм диадинамическими импульсными токами (токи Бернара), которые усиливают приток крови не только в тканях, расположенных под электродами, но и в участках, иннервируемых из одного сегмента спинного мозга, в т. ч. и в симметричной области. При этом наблюдается утеротонический эффект, поэтому диадинамотерапию применяют не только после прерывания беременности с профилактической целью, но и при лечении гематометры после аборта [6]. Увеличение венозного оттока происходит за счет сокращения гладких мышц сосудов и снижения тонуса спазмированных сосудов. Сосудорасширяющий эффект обусловлен возрастанием концентрации вазоактивных медиаторов (гистамина, ацетилхолина) и биологически активных веществ (простагландина, брадикинина, калликрейна). Улучшение кровотока и лимфооттока стимулирует обменные процессы и способ-

ствует уменьшению трофических нарушений, вызванных травматизацией стенок полости матки во время инструментального выскабливания, снимает спазм и уменьшает отечность тканей, ослабляет воспалительный процесс. Процедуры проводятся по 20 мин 2–3 раза в день с перерывом не менее 2 ч ежедневно, курс до 15 процедур [16]. Для диадинамотерапии характерен выраженный обезболивающий эффект, поэтому ее также можно выполнить однократно непосредственно после операции.

**Флюктуоризация** – применение импульсного тока, амплитуда и частота которого беспорядочно изменяются – используется не только с профилактической целью после прерывания беременности, но также при лечении после аборта, осложнившегося перфорацией матки, и при синдроме вегетативной дисфункции [17]. Флюктуирующие токи вызывают возбуждение кожных афферентов, принадлежащих преимущественно немиелинизированным и тонким миелинизированным волокнам (А- и С-типов). Возникающие в них асинхронные афферентные потоки подавляют импульсацию из болевого очага, обеспечивая местный анальгетический эффект. Для флюктуирующих токов характерно выраженное противовоспалительное действие, возникающее вследствие активации кровотока и лимфооттока в очаге воспаления, усиления фагоцитарной активности лейкоцитов, клеточного иммуногенеза и ускорения репаративной регенерации [15]. Процедуры проводятся 2–3 раза в день по 20 мин с перерывом не менее 2 ч ежедневно, курс до 15 процедур [19].

После искусственного прерывания первой беременности наиболее эффективно проведение **электрофореза** меди синусоидальными модулированными токами или флюктуирующим током [17]. Противовоспалительное действие меди заключается в стимуляции стероидогенеза в яичниках и повышения сократительной активности миометрия [6]. Доза лекарственного вещества, проникающего в организм путем лекарственного электрофореза, составляет 5–10% от используемого во время процедуры [19]. Выбор лекарства зависит от исходной функции яичников: при их гипофункции целесообразно введение раствора меди, а при достаточной эстрогенной насыщенности организма, но неполноценной функции желтого тела – цинка. Процедуру проводят через 2–4 ч после операции в течение 20 мин: анод с электронной прокладкой, смоченной раствором 2%-ного сульфата меди, располагают в надлобковой области, а катод с электродной прокладкой, смоченной водой, – в пояснично-крестцовой области. Процедуры выполняют 1–2 раза в день с перерывами не менее 2 ч ежедневно, курс до 15 процедур [16].

**Интерференцтерапия** – применение интерференционных токов, при котором на организм воздействуют двумя (или более) токами средних неодинаковых частот с помощью двух (или более) пар электродов. Следовательно, интерференционный ток – это образованный внутри органов и тканей ток синусоидальной формы с низкочастотными амплитудными колебаниями (1–200 Гц). Такие токи угнетают симпатическое звено вегетативной нервной системы и усиливают выделение во время процедуры вазоактивных веществ, что нормализует патологически

измененный тонус магистральных артерий и капиллярного русла, увеличивает число действующих коллатералей и улучшает микроциркуляцию. В результате этого быстрее выводятся токсические обменные продукты и активизируется деятельность ретикулоэндотелиальной системы, что формирует трофостимулирующий эффект. Болеутоляющий эффект интерференционных токов обусловлен как улучшением кровообращения и уменьшением отечности ткани, так и ритмическим сокращением мышечных волокон и проприорецепторов, которые в силу своей упорядоченности способны погасить доминанту боли. Выраженный утеротонический эффект объясняет назначение интерференцтерапии при гематометре, после выскабливания полости матки на сроке беременности 11–12 недель [6]. Процедура проводится по 15 мин 1–2 раза в день с перерывом не менее 2 ч ежедневно, курс до 10–12 процедур.

Следует отметить, что эффективность лечения возрастает при комплексном использовании лечебных физических факторов в сочетанной или комбинированной формах. Сочетанное лечение предполагает одновременное воздействие несколькими факторами и бывает потенцирующим (лекарственный электрофорез, магнитолазерная терапия). При комбинированном воздействии физические факторы применяются последовательно с различным временным интервалом.

Назначая физиотерапию, важно учитывать противопоказания к определенным видам воздействия, индивидуальную переносимость процедур, а также конкретные задачи, которые ставит перед собой врач в отношении сохранения и восстановления репродуктивной функции женщины в будущем. Не стоит забывать об общих противопоказаниях для физиолечения: температура тела выше 38 °С, септическое состояние, злокачественные новообразования любой локализации, неадекватное психическое состояние пациентки или психическое заболевание в стадии обострения, туберкулез в активной стадии, сердечная, легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации – и специальных: предраковые заболевания шейки матки и эндометрия, миома матки и эндометриоз, требующие опе-

ративного лечения, доброкачественные опухоли яичников (кисты, кистомы), гидро- и пиосальпинкс. Во время курса физиотерапии нужен постоянный динамический контроль состояния пациентки (оценка ответных реакций с дифференциально-диагностической и прогностической целью, нежелательных явлений и переносимости процедур) и при необходимости коррекция параметров применяемых факторов. Применение преформированных физических факторов совместимо с лекарственной терапией и в ряде случаев позволяет уменьшить медикаментозную нагрузку. При проведении физиолечения следует воздержаться от курения, употребления алкоголя, чрезмерно крепкого чая или кофе, избыточного потребления жирной пищи, кондитерских и мучных изделий. Необходимо увеличить в 1,5–2 раза объем потребляемой жидкости, включить в рацион продукты, богатые витаминами и микроэлементами. В качестве метода, активирующего регенерацию эндометрия и обладающего дефибрирующим действием, рекомендуется системная энзимотерапия [20].

Таким образом, совершенно очевидно, что реабилитация женщины после хирургического аборта – это многоэтапный процесс, направленный на восстановление ее физического, физиологического, репродуктивного и психологического здоровья. Понимание и признание важности и значения реабилитации после искусственного прерывания беременности не только имеет экономическое значение, но и играет также очень важную морально-этическую и гуманную роль. ВОЗ предлагает разделять процесс реабилитации на три фазы: стационарную, выздоровления и поддерживающую. И реабилитация после искусственного хирургического прерывания беременности в I триместре – лучший пример, когда мы эти фазы можем успешно реализовать и обязаны это сделать. Предлагаемый алгоритм ведения пациенток дает возможность предупредить реализацию негативных последствий оперативного вмешательства и сохранить менструальную и репродуктивную функции у женщины, ведь восстановление после аборта занимает куда больше времени и средств, чем собственно аборт.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская газета №21-21.03.2014.
2. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году и задачах на 2015 год. Москва, апрель 2015 года, <http://static-2.rosminzdrav.ru>.
3. Статистический сборник «Женщины и мужчины России», 2014. Официальный интернет-портал Росстата (<http://www.gks.ru>).
4. Савельева И.С. Комбинированная оральная контрацепция как профилактика аборта и лечение его осложнений. *Гинекология* 2002, 3, 107–111.
5. Фохт О.М. Экстракорпоральное введение антибиотиков в комплексной профилактике осложнений больничного аборта: автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2008.
6. Прилепская В.Н., Кузмин А.А. Аборт в I триместре беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 224 с.
7. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 464 с.
8. Национальные медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции (Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ. 4-е изд. 2009.) М., 2012. 178 с.
9. Качество оказания медицинской помощи женщинам при аборте: нерешенные вопросы. Пособие для врачей. Сост. В.Н. Серов и др. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2011. 62 с.
10. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. *Акушерство и гинекология*, 1991. 12. 63-67.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists: Long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices. *Obstet. Gynecol.* 2011. 118. 184–191.
12. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. Management of unscheduled bleeding in women using hormonal contraception, 2009 <http://www.fsrh.org/pdfs/unscheduledbleedingmay09.pdf>.
13. Прилепская В.Н., Тагиева А.В., Межевитинова Е.А. Внутриматочная контрацепция М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 176 с.
14. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. C.S. Vieira, R.A. Ferriani, A.A. Garcia, M.C. Pinta, G.D. Azevedo, M.K.O. Gomes1 and M.F. Silva-de-Sa. *Human Reproduction* 22, 8, 2196–2201, 2007.
15. Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: учебник. СПб.: ВмедА, 2008. 288 с.
16. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога (клинические аспекты и рецептура). 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 272 с.
17. Немедикаментозная терапия в послеоперационном периоде в гинекологическом стационаре. Клинический протокол ФГБУ «НЦ АГиП». *Акушерство и гинекология*. 2012, 4-2. 24-34.
18. Боголюбов В.М. Физиотерапия и курортология: [в 3 кн.]. кн. 1. М.: БИНОМ, 2012. 408 с.
19. Стругацкий В.М. Физические факторы в акушерстве и гинекологии. М.: Медицина, 1981. 264 с.
20. Пономаренко Г.Н., Силантьева Е.С., Кондрина Е.Ф. Физиотерапия в репродуктивной гинекологии. СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. 192 с.

О.А. ПРОКОПОВИЧ<sup>1</sup>, А.Г. КАЛАЧЕВА<sup>2</sup>, к.м.н., И.Ю. ТОРШИН<sup>1</sup>, к.х.н., О.А. ГРОМОВА<sup>2</sup>, д.м.н., профессор,  
Л.В. АДАМЯН<sup>3</sup>, академик РАН, профессор, О.Н. ГРАЧЕВА<sup>3</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

<sup>3</sup> Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

# ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТВОРИМЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ФОРМ МАГНИЯ

Восполнение дефицитов магния является важнейшим компонентом профилактики многочисленных хронических патологий. Наибольшая эффективность усвоения магния организмом обеспечивается посредством использования солей, которые: 1) обладают высокой растворимостью и низкой токсичностью, 2) поступают с достаточным количеством воды, 3) не взаимодействуют с веществами, затрудняющими всасывание ионов  $Mg^{2+}$ , 4) содержат анион, стимулирующий внутриклеточное всасывание  $Mg^{2+}$ . Всем данным условиям удовлетворяют растворимые формы магния на основе органических солей (прежде всего, цитратов). В статье представлен систематический анализ мировой литературы по медицинским применениям препаратов на основе цитрата магния (при алкогольной энцефалопатии, сосудистой патологии, гипомagneзмии, мочекаменной болезни и т. д.).

## Ключевые слова:

цитрат магния

фармакокинетика, фармакология

Магний-Диаспорал 300

## ВВЕДЕНИЕ

Современный стиль жизни, включающий, как правило, высокие уровни стресса и нерациональную диету (в т. ч. наличие в диете большинства людей искусственных продуктов питания и напитков), создает проблемы хронического дефицита магния. Недостаточная обеспеченность организма ионами магния является фактором риска ряда хронических патологий, включая нарушения метаболизма костей, функционирования мышц, эндотелия, иммунной и сердечно-сосудистой систем и др. [1].

Упрощенное понимание этих проблем, проявляющееся в первую очередь воинствующим игнорированием особенностей фармакокинетики различных форм магния, приводит к рекомендациям вроде «принимайте достаточное количество продуктов, содержащих магний (калий, кальций и др.)». Казалось бы, что компенсация недостаточности магния наиболее просто и эффективно осуществляется именно за счет приема тех или иных видов пищи – орехи, зеленолистные растения, водоросли [2]. Однако усвоение магния из продуктов питания также характеризуется весьма различающейся биоусвояемостью.

Во-первых, один и тот же продукт (скажем, зеленолистные растения), в зависимости от производителя, может содержать отличающиеся в 2–3 раза количества магния, что не позволяет гарантировать, что при употреблении конкретного продукта пациент получит весь необходимый организму магний. Во-вторых, даже продукты-концентраты магния содержат миллиграммы магния, что делает необходимым потребление значительного количества этих продуктов *ежедневно*: например, по 1 кг свежего зеленого салата, чтобы «набрать» 200–300 мг/сут магния.

В-третьих, пищевые продукты содержат тысячи других веществ, помимо эссенциальных нутриентов. Например, растительные фитаты существенно затрудняют усвоение магния из растений, хелатируя ионы магния. В случае потребления преимущественно растительной магний-содержащей пищи всасывание магния из ЖКТ может уменьшаться при одновременном приеме продуктов, содержащих щавелевую и фитиновую кислоты (например, шпинат или ревень), из-за образования нерастворимых *магний-оксалатных* и *магний-фитатных* комплексов, особенно на фоне недостаточной водной нагрузки. Морские водоросли, содержащие значительное количество магния, часто пересаливают при приготовлении, так что с магнием поступает и значительное количество хлорида натрия, способствующее повышению артериального давления.

В-четвертых, следует принимать во внимание пищевые аллергии: например, богатые магнием водоросли могут вызывать сильные аллергические реакции [3].

Все приводимые соображения в полной мере относятся к компенсации дефицита магния и других микроэлементов. Поэтому зачастую гораздо более эффективным будет являться употребление специальных препаратов, направленных на компенсацию пищевых дефицитов того или иного макроэлемента, например магния.

Наибольшая эффективность усвоения организмом магния обеспечивается посредством использования солей, которые 1) обладают высокой растворимостью и низкой токсичностью, 2) поступают с достаточным количеством воды, 3) не взаимодействуют с веществами, затрудняющими всасывание ионов  $Mg^{2+}$ , 4) содержат анион, стимулирующий внутриклеточное всасывание  $Mg^{2+}$ . Всем данным условиям удовлетворяют растворимые формы магния на основе органических солей, и прежде всего цитрат магния.

По данным ВОЗ, содержание магния (и в меньшей степени кальция) в питьевой воде является одним из фундаментальных факторов, определяющих состояние здоровья человека на уровне популяций [4]. Однако питьевая вода в подавляющем большинстве географических регионов

заведомо недостаточна для компенсации суточной потребности организма в магнии (для взрослых – 300 мг/сут). Кроме того, доступная большинству людей питьевая вода проходит многократные циклы очистки от органических примесей и токсических «тяжелых» металлов – свинца, ртути, кадмия. В ходе очистки и без того невысокое содержание магния существенно снижается.

Поэтому возникает необходимость насыщать питьевую воду необходимыми для здоровья макро- и микроэлементами (прежде всего, магнием) с использованием специальных препаратов для приготовления растворов для питья. С фармакологической точки зрения поступление магния в организм в водном растворе имеет ряд существенных преимуществ.

*Во-первых*, ионы  $Mg^{2+}$  уже присутствуют в водном растворе (в отличие, скажем, от таблеток нерастворимых карбонатов, оксидов и др.).

*Во-вторых*, в водном растворе отсутствуют лиганды, мешающие усвоению ионов  $Mg^{2+}$  (например, в пищевых продуктах присутствует значительное количество фитиновой кислоты, переводящей ионы  $Mg^{2+}$  в нерастворимую и низкоусвояемую форму).

*В-третьих*, поступление воды с ионами  $Mg^{2+}$  в растворе препарата способствует решению проблемы недостаточного потребления жидкости (взрослый человек должен выпивать не менее 2–2,5 л/сут чистой питьевой воды).

*В-четвертых*, водный раствор ионов  $Mg^{2+}$  может быть обогащен специальными синергидными компонентами, улучшающими фармакокинетику и фармакодинамику всасывания  $Mg^{2+}$ .

В настоящей работе обсуждаются преимущества концепции «минеральной воды» с заданными свойствами, которая приготавливается непосредственно перед употреблением на основе цитрата магния.

## ЦИТРАТ-АНИОН КАК ОСНОВА ЭФФЕКТИВНОГО ТРАНСПОРТА ИОНОВ $Mg^{2+}$

Цитратами называются соли лимонной кислоты. Цитраты используются для изготовления современных магнийсодержащих препаратов. Так как цитрат магния характеризуется высокой растворимостью в воде, это в значительной степени обуславливает высокую биоусвояемость ионов  $Mg^{2+}$ .

Однако хорошая растворимость цитратов в воде – далеко не единственное их преимущество. Цитрат-анион является центральным субстратом цикла Кребса (который даже имеет альтернативные названия – «цитратный цикл» или «цикл лимонной кислоты»). Цитрат также специфически взаимодействует с белками – транспортерами дикарбоксилатов.

Следует подчеркнуть, что сам цитрат и все его метаболиты, образуемые в цикле Кребса, являются эндогенными молекулами, т. е. *компонентами метаболома человека*. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком и магния. Можно сказать, что цитрат-анион представляет собой полностью биodeградирующую и поэтому

«экологически чистую» тару для транспорта ионов  $Mg^{2+}$  внутрь клеток.

Цитрат магния имеет ряд крайне важных фармакокинетических особенностей. Анион, соединенный с магнием (окись, хлорид, глюконат, лактат, цитрат и т. д.), влияет на процесс *биоусвоения* магния и тем самым приводит к различиям в фармакодинамике [5]. Так, соединения магния различаются по растворимости (и, соответственно, по биодоступности) в десятки раз. Например, неорганическое соединение оксид магния, широко используемое в препаратах магния 1-го поколения, практически нерастворимо в воде. Даже в соляной кислоте желудка растворяется не более 45% от вводимого количества  $MgO$ .

*Цитрат магния характеризуется самой высокой растворимостью среди органических и неорганических солей магния*: при температуре 20–25 °С массовая доля безводного цитрата магния достигает 55% (т. е. 55 г цитрата магния могут быть полностью растворены в 45 мл воды). Получаемый раствор прозрачен и имеет приятный кислотный вкус [6].

В составе цитрата магния и ион магния, и цитрат-анион являются очень важными компонентами метаболома, которые специфически взаимодействуют с рядом белков. Например, цитрат специфически взаимодействует, по крайней мере, с 12 белками (*табл. 1*), которые можно условно отнести к трем функциональным группам: 1) ионные каналы, участвующие в транспорте цитрата, 2) биосинтетические ферменты и 3) белки, вовлеченные в гомеостаз железа.

Результаты анализа биологических ролей белков, перечисленных в *таблице 1*, позволяют сделать несколько интересных заключений о механизмах терапевтического воздействия иона цитрата.

Во-первых, *цитрат магния* – эффективный тромболитик, т. к. и магний, и цитрат обладают собственным антикоагулянтным действием. Цитрат активирует осмосенсорный канал типа TRPV4, что оказывает прямое воздействие на pH и гомеостаз электролитов, осуществляет *активацию калликреина*, способствующего тромболитическому действию.

Во-вторых, за счет специфических взаимодействий с карбоксилатными транспортерами цитрат-анион специфически транспортируется внутрь клеток и, следовательно, направленно переносит ионы магния во внутриклеточное пространство. В частности, поглощение цитрата в почечных канальцах осуществляется  $Na^+$ /дикарбоксилатным ионным каналом-транспортером (ген SLC13A2 или NADC1), обладающим широкой субстратной специфичностью для промежуточных продуктов цикла Кребса [7]. В эксперименте у мышей с делецией гена NADC1 наблюдалось значительно большее содержание в моче различных промежуточных продуктов цикла Кребса, в т. ч. цитрата [8]. Белок NADC1 находится на поверхности эпителия проксимальных почечных канальцев, и C-концевая последовательность белка необходима для его доставки на поверхность клеточной мембраны почечного эпителия [9].

Существует две изоформы карбоксилатного транспортера NaDC, NaDC1 и NaDC2 [10]. NaDC1 (пространственная структура показана на *рис. 1*) транспортирует дикарбокси-

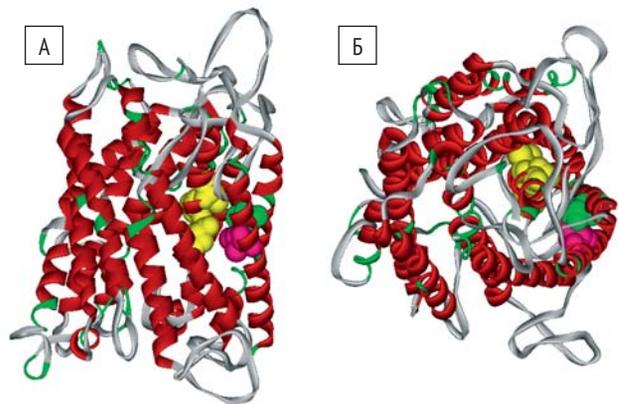
латы и цитрат в почечных канальцах и в кишечнике, а форма белка NaDC2 является высокоспецифичным транспортером сукцината и других дикарбоксилатов в печени, мозге, почках и плаценте. Транспортер типа NADC1 также находится на ворсинчатой мембране энтероцитов ЖКТ, что объясняет развитие слабительного действия при применении очень высоких доз цитрата магния (десятьки грамм).

Следует отметить, что эффективность транспорта цитрата через ионный канал NADC1 сравнительно низка, т.к. этот канал в основном транспортирует дикарбоксилатные продукты цикла Кребса, а цитрат является трикарбоксилатом. Тем не менее циркулирующие уровни цитрата в плазме в несколько раз больше, чем всех дикарбоксилатов вместе взятых. Концентрация цитрата в крови составляет 135 мкмоль/л, тогда как концентрация сукцината – всего 40 мкмоль/л, а концентрации других дикарбоксилатов намного ниже [11–15]. Поэтому ионный канал NADC1 способствует эффективному транспорту цитрата в различных тканях. Заметим, что этот ионный канал может использоваться и для транспорта других ионов, помимо иона магния, – калия, кальция и др. [16–25].

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЦИТРАТА МАГНИЯ

Значение компенсации дефицита магния для профилактики коморбидных состояний [26] исключительно

**Рисунок 1. Модель пространственной структуры Na<sup>+</sup>/дикарбоксилатного транспортера NADC1, транспортирующего цитрат-анионы**



Показаны аминокислотные остатки, участвующие в транспорте дикарбоксилатов и взаимодействиях с ионами: остатки 478–489 (желтый), треонин-509 (зеленый), изолейцин-550 (малиновый)

А) Вид сбоку (клеточная мембрана расположена перпендикулярно плоскости рисунка)

Б) Вид сверху, клеточная мембрана расположена в плоскости рисунка. Цитрат транспортируется через устье рецептора (центр молекулы)

**Таблица 1. Белки протеома человека, взаимодействующие с цитрат-анионом**

Белок	Ген	Функция белка	Клиническое значение
<b>Ионные каналы – транспортеры цитрата</b>			
Na <sup>+</sup> /цитрат транспортер	SLC13A5	Транспорт цитрата внутрь гепатоцитов	Потенцирование энергетической, холеретической, детоксикационной функции печени
Транспортер трикарбоксилатов	SLC25A1	Транспорт цитрата для синтеза жирных кислот, стеролов, НАД <sup>+</sup> в гепатоцитах	Регуляция липидного обмена
2-оксодикарбоксилат транспортер	SLC25A21	Транспортирует оксoglутарат, глутарат, цитрат через внутреннюю мембрану митохондрий	Энергетическая функция митохондрий (синтез АТФ)
Транспортер меланоцитов	OCA2	Транспорт тирозина, прекурсора меланина и цитрата	Регуляция меланогенеза кожи
Катионный канал типа TRP-V4	TRPV4	Осмосенсорный Ca-канал, активируется гипотонической средой, низким pH или цитратом	Литолитический эффект (профилактика мочекаменной болезни)
Na <sup>+</sup> /дикарбоксилатный транспортер	SLC13A2 (NADC1)	Почечный Na <sup>+</sup> /дикарбоксилат транспортер, транспортирует сукцинат и цитрат	Синтез АТФ, выведение натрия
<b>Ферменты биосинтеза</b>			
Цитрат синтаза, митохондрий	CS	Синтез ацетил-КоА в цикле Кребса	Синтез АТФ
АТФ-цитрат синтаза	ACLY	Синтез ацетил-КоА из цитрата в цитозоле, синтез липидов, ацетилхолина	Синтез АТФ, регуляция липидного обмена
Аконитат гидратаза	ACO2	4Fe-4S, интерконверсия цитрата и изоцитрата в цикле Кребса	Синтез АТФ
Ацетил-СоА-карбоксилаза 2	ACACB	Биотин, Mn, регулирует окисление жирных кислот, активируется цитратом	Синтез АТФ, регуляция липидного обмена
Калликреин 14	KLK14	Тромболизис и десквамация эпидермиса; активируется цитратом, цинком	Регуляция гемостаза
<b>Гомеостаз железа</b>			
Цитоплазматическая аконитат гидролаза	ACO1 IREB1	4Fe-4S сенсор железа, при высоких уровнях Fe конвертирует цитрат. Без 4Fe-4S при низких уровнях Fe связывает мРНК с железом-активируемыми элементами РНК (т.н. IRES-элементы)	Улучшение усвоения железа
Сидерофлексин-5	SFXN5	Транспортирует цитрат и железо в головном мозге	Улучшение усвоения железа

высоко в связи со способностью магния предотвращать не только дефицит собственно магния, но отчасти и дефицит калия, а также кальция [27]. Компенсация дефицита магния позволяет избежать нежелательные эффекты, возникающие при избыточном поступлении в организм калия и кальция.

Систематический анализ имеющейся научной литературы по фармакологии и клиническим исследованиям цитрата магния показал значительные отличия в его фармакокинетике (исключительно высокие растворимость и усвояемость, а также крайне низкую токсичность), которые в значительной степени определяют спектр его терапевтических и профилактических применений (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, почти ¾ исследований терапевтического применения цитрата магния относились к терапии и профилактике мочекаменной болезни, компенсации гипокалиемии и гипомagneзиемии. В целом цитрат магния применяется в терапии более 50 лет и используется для профилактики образования почечных камней (25 исследований), при лечении и профилактике гипомagneзиемии и гипокалиемии (8), при сосудистых заболеваниях (5) и в акушерстве (4 исследования). Другие медицинские применения цитрата магния (3 исследования) включают нормализацию минеральной плотности костей, лечение синдрома беспокойных ног и бронхиальной астмы.

## ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ЦИТРАТОМ МАГНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАМНЕЙ

Почки являются центральным органом регуляции минерального обмена организма. Ионы  $Mg^{2+}$  поддерживают осмотический баланс: введение солей магния действует в качестве осмотического диуретика и дает отчетливый мочегонный эффект. Известно, что дисбаланс магния и кальция ( $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) в моче потенцирует камнеобразование в почках. При мочекаменной болезни важно ограничение натрия в рационе питания, прежде всего в форме рафинированной поваренной соли. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что совместный прием цитрата магния и цитрата калия – эффективное средство торможения роста почечных камней и предотвращения рецидивов камнеобразования [28].

Эффективность применения цитрата магния для предотвращения формирования камней в почках определяется не только используемым соединением магния, но и фармацевтической формой. Применение раствора цитрата магния, а не сухих форм (таблетки, капсулы) характеризуется неоспоримым преимуществом, т. к. снижает концентрацию различных соединений, при кристаллизации которых из мочи происходит формирование почечного «песка» и камней.

Эффекты использования композиции цитратов магния и калия на биохимические параметры мочи изучались у 61 пациента с мочекаменной болезнью. Пациенты были разделены на 4 группы и в течение 1 месяца получали хлористый калий (группа 1), цитраты калия и натрия (группа 2), магния глицинат (группа 3) и цитраты калия и

магния (группа 4). Дозы калия и магния в расчете на элементное содержание составили 42 мг К+/сут, 42 мг Mg2+/сут. Хотя содержание калия в моче увеличивалось во всех группах, применение смеси цитратов калия и магния (группа 4) приводило к наилучшим результатам: у пациентов увеличивались уровни калия, магния и цитрата, повышался pH мочи, т. е. активировались метаболические ресурсы, которые тормозят камнеобразование [29].

Магний и цитрат-анион выступают ингибиторами кристаллизации оксалатов в моче. Наблюдения за 50 пациентами с рецидивирующей мочекаменной болезнью показали, что цитрат Mg увеличивает время агломерации кристаллов оксалата кальция в моче [30], тем самым значительно способствуя замедлению камнеобразования.

В двойном слепом исследовании 64 пациента были рандомизированы на 2 группы: принимавших плацебо и принимавших цитраты калия, магния (42 мг К+/сут, 42 мг Mg2+/сут) в течение 3 лет. Результаты показали, что новые камни образовались у 63,6% пациентов в группе плацебо; среди принимавших цитраты магния и калия только 12,9% пациентов имели новые камни в почках. Совместный прием цитратов магния и калия имел статистически значимый эффект в снижении риска камнеобразования даже после поправок на возраст и на нарушения кальций-оксалатного баланса в моче (отношение шансов 0,1, 95% доверительный интервал 0,03–0,36) [31].

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОЙ ГИПОМАГНЕЗИЕМИИ И ГИПОКАЛИЕМИИ РАСТВОРОМ ЦИТРАТА МАГНИЯ

Раствор цитрата магния более эффективен при компенсации и профилактике нарушений электролитного баланса, чем т. н. сухие формы (таблетки, капсулы). Вода является наилучшим растворителем для цитрата магния, и получаемый раствор характеризуется максимально возможной биодоступностью ионов магния и цитрата.

В исследовании 22 добровольцев, получавших гидрoхлортиазид в количестве 50 мг/сут, 10 человек одновременно получали смесь цитратов магния и калия (42 мг К+/сут, 42 мг Mg2+/сут), а 12 человек – только хлорид калия (42 мг К+/сут). Помимо компенсации дефицита калия, композиции цитратов К и Mg способствовали ощелачиванию мочи (т. е. повышению pH мочи), снижению уровней мочевой кислоты и снижению насыщения оксалата кальция. Хлорид калия приводил только к увеличению содержания калия в моче и не влиял на уровни магния [32, 33].

Рисунок 2. Клинические исследования по терапевтическим и профилактическим применениям цитрата магния



В другом исследовании содержание магния в сыворотке у 242 здоровых добровольцев, принимавших тиазидные диуретики, показало, что гипомагниемия (магний <1,8 мг/дл) сформировалась в течение 3 недель приема диуретиков у 19% обследованных. В то же время в группе 131 добровольца, получавших одновременно и тиазиды, и цитрат магния, гипомагниемия развилась менее чем у 5% обследованных. Цитрат магния значительно способствовал нормализации концентраций магния в плазме крови [34].

## РАСТВОР ЦИТРАТА МАГНИЯ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Уровень магния в плазме крови ниже 0,80 ммоль/л рассматривается как значимый фактор риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта [26]. Эпидемиологические исследования показали, что регулярное потребление обедненной магнием питьевой воды приводит к падению уровней магния в сыворотке и повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (Voss, 1962, цит. в работе [35]). Исследование 1 679 пациентов указало, что риск смерти от инфаркта миокарда был ниже в группе с высокими уровнями магния (>0,83 ммоль/л магния в ПК), чем в группе с меньшими уровнями (<0,75 ммоль/л магния в ПК). Риск смерти от острого инфаркта миокарда снижался на 36% у пациентов в верхнем квартиле содержания магния в питьевой воде (ОР 0,64, 95% ДИ 0,42–0,97) [36].

При снижении уровня  $Mg^{2+}$  возрастает тонус коронарных сосудов (за счет усиления реакции артерий на воздействие эндогенных вазоконстрикторов адреналина, альдостерона, ангиотензина-2), нарушается осмотический баланс, появляются отеки, ускоряется формирование атеросклеротических бляшек и тромбов [37].

Достаточное количество ионов магния и ионов цитрата в плазме крови необходимо для восстановления внутриглазной жидкости и улучшения глазного кровотока. Например, в группе пациентов с нормотензивной формой глаукомы (т. е. глаукомы на фоне нормального глазного давления) 15 пациентов получали 300 мг элементарного магния в сутки в виде цитрата магния в течение 1 мес., в то время как в контрольной группе пациенты получали плацебо. Допплерография глазных сосудов показала, что терапия цитратом магния приводит к улучшениям в глазном кровотоке и к увеличению периметра полей зрения ( $p < 0,05$ ) [38].

В нескольких исследованиях анализировалась безопасность и эффективность применения лактата магния и цитрата магния у беременных. Как показал метаанализ 5 плацебо-контролируемых исследований на 352 женщинах (150 мг солей магния 2 раза в день), назначение цитрата магния с 4–5 нед. беременности у беременных с дефицитом магния приводит к достоверному снижению уровня спонтанных выкидышей [39].

Важно подчеркнуть, что более высокое суточное потребление чистой питьевой воды способствует снижению избыточной массы тела. Метаанализ 11 исследований показал, что употребление питьевой воды не менее

30 мл/кг/сут (в среднем не менее 2000 мл/сут) у пациентов, находящихся на диете для похудения, способствует снижению избыточной массы тела [40].

## О МОЛЕКУЛЯРНЫХ РОЛЯХ МАГНИЯ В АНТИАЛКОГОЛЬНОЙ ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА

Цитрат магния в водном растворе обеспечивает высокую степень всасываемости ионов магния в организме. Это особенно важно для компенсации острых дефицитных по магнию состояний, возникающих в результате интоксикации алкоголем. Известно, что алкоголь вызывает быструю потерю электролитов – ионов калия, натрия и магния, так что развивается острая жажда. Компенсация алкоголь-индуцированного дефицита магния является необходимой составляющей эффективных программ реабилитации больных алкоголизмом и профилактики последнего, а также пивного алкоголизма – гамбринизма [41].

Алкоголь, особенно высокоградусный (водка и т. п.), резко тормозит процесс всасывания магния в желудочно-кишечном тракте; вследствие мочегонного эффекта усиливаются потери магния с мочой. В результате появляются неспецифические симптомы магниевых дефицита: нервозность, депрессия, тревожность, плаксивость, нарушение сна, судороги в мышцах, мышечная слабость, перебои в области сердца; при выходе из состояния запоя отмечаются выраженный упадок сил, снижение температуры тела (до 36,0–34,5 °С), озноб, может возникать централизация кровотока, появляется симптоматика ледяных конечностей с судорожным постукиванием зубами.

В *долговременной перспективе* дефицит магния у пациентов с алкоголизмом стимулирует развитие стеатогепатоза, цирроза печени, энцефалопатии, кардиомиопатии; способствует формированию наркологической, алкогольной и никотиновой зависимости [42]. Препараты магния уменьшают интенсивность проявления болезней зависимости за счет ингибирования NMDA-рецепторов в центральных глутаматергических синапсах [43].

Клинические наблюдения позволили предположить, что алкогольный диурез может быть результатом ингибирования секреции антидиуретического вазопрессина (антидиуретического гормона) задней доли гипофиза. Последний секретируется, когда организм претерпевает дегидратацию. Гипернатриемия или гиповолемия является признаком дегидратации и стимулирует секрецию вазопрессина гипофизом. Наиболее вероятным представляется алкоголь-индуцированный допаминергический механизм диуреза, обусловленного модуляцией вазопрессина [44].

Активация диуреза может осуществляться как за счет противодействия вазопрессину, так и вследствие непосредственной активации допаминовых рецепторов почек. Допамин иногда считают внутривисцеральным натрийуретическим гормоном, и нарушения в допаминергических системах действительно участвуют в патогенезе гипертонии [45]. Алкоголь, нарушая обмен доamina, вмешивается в работу почек, и активация диуреза является быстрым ответом почек на алкоголь, а формирование гипертонии – медленным.

В норме, без какого-либо употребления алкоголя, допамин – нейротрансмиттер, участвующий в процессах стимул (вознаграждение и закрепление условных рефлексов, осуществляющихся через т. н. центр удовольствия). Даже небольшие дозы этанола увеличивают уровень допамина и тем самым играют роль биохимического «вознаграждения» при потреблении алкоголя. Грубая манипуляция алкоголем этого тонко настроенного нейрорепсихического механизма представляет собой в прямом смысле «вознаграждение ни за что», которое превращается в химическую зависимость – алкоголизм. Специфическая фармакологическая блокада допаминовых и опиоидных рецепторов предотвращает активацию этанолом системы допамина, уменьшает алкогольную зависимость и потребность в этаноле [46].

Биологические эффекты допамина осуществляются через взаимодействие с допамин-рецепторами, активирующими сигнальные G-белки и затем аденилатциклазы. Магний необходим для активности аденилатциклазы и тем самым опосредует внутриклеточную передачу сигнала от всех типов допаминовых рецепторов. Поэтому дефицит магния будет вызывать нарушения допаминового баланса, сходные с низкоселективной гиперактивацией рецеп-

торов D2-типа и недостаточной активацией рецепторов D1-типа (рис. 3). Алкоголь-индуцированные нарушения активации допаминовых рецепторов, усугубленные дефицитом магния, будут проявляться как гипертония, избыточный диурез и психические отклонения [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование высокоусвояемых органических соединений магния является современной тенденцией в клинической нутрициологии. Кроме этого, все большее распространение приобретают растворы для питья,готавливаемые непосредственно перед употреблением. *Цитраты* – одни из наиболее высокоусвояемых солей магния и других эссенциальных биоэлементов. В организме цитрат-анион практически полностью превращается в углекислый газ и воду; практически полная утилизация цитрата делает его «экологически чистой тарой» для транспорта магния внутрь клеток. Растворы цитрата магния применяются в терапии и профилактике образования почечных камней для компенсации гипомagneзиемии. Применение цитрата магния способствует компенсации гипокалиемии, т. к. магний обладает калийсберегающим эффектом. Цитрат магния очень перспективен при лечении сосудистых заболеваний.

Практическое применение даже такой весьма «передовой» формы магния, как цитрат магния, имеет определенные особенности. Прежде всего, следует принимать во внимание, что реакции образования кристаллогидратов из безводных солей (и, в частности, безводного цитрата магния) являются, как правило, экзотермическими [47], т. е. происходят с выделением тепла. Экзотермический эффект связан с тем, что при разрушении кристаллической решетки под воздействием молекул воды электростатическая энергия стабилизации решетки рассеивается и переходит в тепловую энергию.

Очевидно, что «разогрев» таблетки, спрессованной из безводного цитрата магния, может приводить к нежелательным органолептическим последствиям. Во-первых, ощущение «разогрева таблетки» во рту при попадании слюны на безводный цитрат магния – довольно неприятное ощущение. Во-вторых, попадание таблетки из безводного цитрата магния внутрь ЖКТ может приводить к ожогам пищевода и желудка или, по крайней мере, к ощущению тошноты (которое связано вовсе не с самим цитратом магния, а именно с выделе-

**Рисунок 3. Возможности профилактики алкоголь-индуцированной патологии посредством водного раствора цитрата магния**



нием тепла при растворении безводного цитрата магния). *В-третьих*, даже если запить таблетку из безводного цитрата магния значительным количеством воды, это существенно не снизит тепловыделение, которое будет происходить именно в организме пациента.

Учитывая экзотермический эффект формирования кристаллогидратов и образования водного раствора цитрата магния, *растворение безводного цитрата не должно происходить внутри организма*. Для этого идеально подходят

такие формы цитрата магния, которые приготавливаются непосредственно перед употреблением в форме раствора для питья – в виде саше для приготовления питьевого раствора цитрата магния (Магний-Диаспорал 300, 1 830 мг магния цитрата, 295,7 мг элементарного магния). Очевидно, что в данном случае реакция образования раствора цитрата магния происходит вне организма, и пациент употребляет уже готовый раствор цитрата магния без «отягощений», связанных с выделением тепла.


**ЛИТЕРАТУРА**

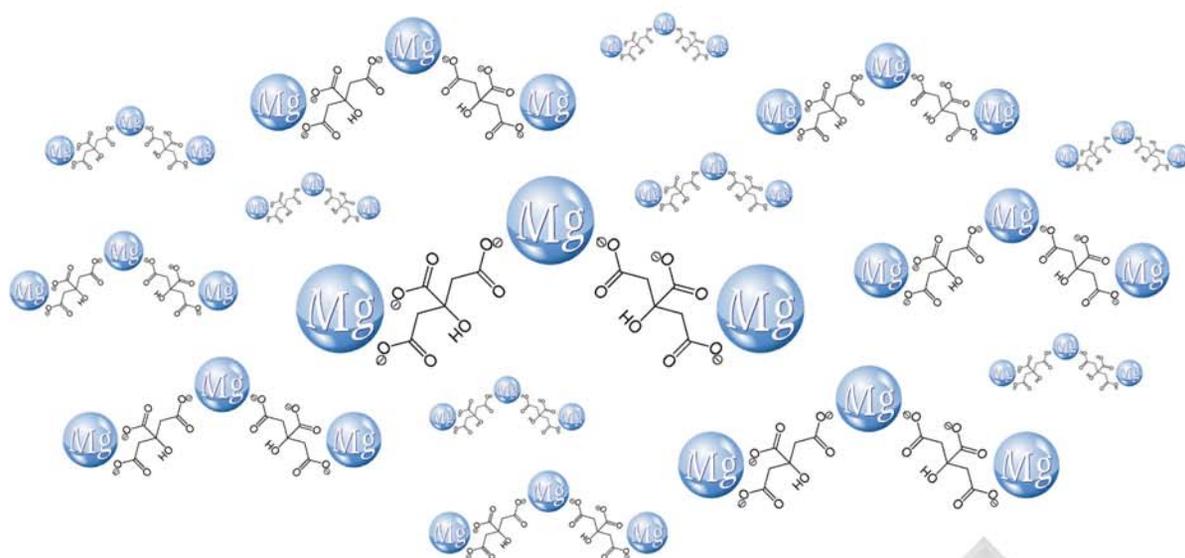
1. Torshin IYu, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *Nova Science*, 2009: 250 p. (ISBN-10:1-60741-704-9).
2. USDA National Nutrient Database. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search>.
3. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine (2011). A. Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, Heather B. Del Valle. ed. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. ISBN 978-0-309-16394-1. [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13050](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13050).
4. Всемирная организация здравоохранения. Calcium and Magnesium in drinking water, 2009, p. 194.
5. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther.*, 2001. 8(5): 345-357.
6. Sriboonlue P, Jaipakdee S, Jirakulsomchok D, Mairiang E, Tosukhowong P, Prasongwatana V, Savok S. Changes in erythrocyte contents of potassium, sodium and magnesium and Na, K-pump activity after the administration of potassium and magnesium salts. *J Med Assoc Thai.*, 2004. 87(12): 1506-1512.
7. Wright EM. Transport of carboxylic acids by renal membrane vesicles. *Ann. Rev. Physiol.*, 1985. 47: 127-141.
8. Ho HT, Ko BC, Cheung AK, Lam AK, Tam S, Chung SK, Chung SS. Generation and characterization of sodium-dicarboxylate cotransporter-deficient mice. *Kidney Int.*, 2007. 72(1): 63-71.
9. Bai X, Chen X, Fen Z, Wu D, Hou K, Cheng G, Peng L. Expression of EGFP/SDCT1 fusion protein, subcellular localization signal analysis, tissue distribution and electrophysiological function study. *Sci China C Life Sci.*, 2004. 47(6): 530-539.
10. Inoue K, Zhuang L, Ganapathy V. Human Na<sup>+</sup>-coupled citrate transporter: primary structure, genomic organization, and transport function. *Biochem Biophys Res Commun.*, 2002. 299(3): 465-471.
11. Krebs HA. *Annu. Rev. Biochem.*, 1950. 19: 409-430.
12. Kaser H. *Clin. Chim. Acta*, 1961. 6: 337-346.
13. Hodgkinson A. *Clin. Sci.*, 1963. 24: 167-178.
14. Nordmann R., Arnaud M., Nordmann J. *Clin. Chim. Acta*, 1965. 12: 304-310.
15. Okamoto N, Aruga S, Matsuzaki S, Takahashi S, Matsushita K, Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int J Urol.*, 2007. 14(4): 344-349.
16. Raysisguier Y, Chevalier F, Gueux E, Remesy C, Demigne C. Glucose-stimulated insulin levels in rats with normal plasma calcium level: effects of calcium deficiency. *J Nutr.* 1982. 112(9): 1801-1804.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Лисица А.В. Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальци. *Лечащий врач.*, 2013. 04: 42.
18. Resnick LM. Calcium metabolism in the pathophysiology and treatment of clinical hypertension. *Am J Hypertens.* 1989. 2(6 Pt 2): 179S-185S.
19. Togari A, Arai M, Shamoto T, Matsumoto S, Nagatsu T. Elevation of blood pressure in young rats fed a low calcium diet. Effects of nifedipine and captopril. *Biochem Pharmacol.*, 1989. 38(6): 889-895.
20. Yuasa S, Sumikura T, Yura T. Effect of low dietary calcium intake on blood pressure and pressure natriuresis response in rats: a possible role of the renin-angiotensin system. *Blood Press*, 1996. 5(2): 121-127.
21. Koide M, Tuan RS. Adrenergic regulation of calcium-deficient hypertension in chick embryos. *Am J Physiol.* 1989. 257(6 Pt 2): H1900-H1909.
22. Bucher HC, Cook RJ. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1996. 275(13): 1016-1022.
23. Strazzullo P. Controlled trial of long-term oral calcium supplementation in essential hypertension. *Hypertension*. 1986. 8(11): 1084-1088.
24. de Oliveira Freitas DM, Stampini Duarte Martino H, Machado Rocha Ribeiro S, Goncalves Alfenas RC. Calcium ingestion and obesity control. *Nutr Hosp.* 2012. 27(6): 1758-71 doi.
25. Larsen SC, Anquist L. Interaction between genetic predisposition to obesity and dietary calcium in relation to subsequent change in body weight and waist circumference. *Am J Clin Nutr.* 2014. 99(4): 957-65 doi.
26. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисица А.В., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекарзева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Прозорова Н.В., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*, 2013. 6: 114-129.
27. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Юдина Н.В. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология*, 2015. 10: 38-48.
28. Pak CY. Medical prevention of renal stone disease. *Nephron*, 1999. 81 Suppl 1: 60-65.
29. Jaipakdee S, Prasongwatana V, Premgamone A, Reungjai S, Tosukhowong P, Tungsanga K, Suwantrai S, Noppawinyoowong C, Maskasame S, Sriboonlue P. The effects of potassium and magnesium supplementations on urinary risk factors of renal stone patients. *J Med Assoc Thai.*, 2004. 87(3): 255-265.
30. Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Fan J, Gottlieb D, Manoharan M, Wipplinger J. Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis. *Urol Res.* 1999. 27(2): 117-126.
31. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*, 1997. 158(6): 2069-2073.
32. Odvina CV, Mason RP, Pak CY. Prevention of thiazide-induced hypokalemia without magnesium depletion by potassium-magnesium-citrate. *Am J Ther.*, 2006. 13(2): 101-108.
33. Wuermser LA, Reilly C, Poindexter JR, Sakhaee K, Pak CY. Potassium-magnesium citrate versus potassium chloride in thiazide-induced hypokalemia. *Kidney Int.*, 2000. 57(2): 607-612.
34. Pak CY. Correction of thiazide-induced hypomagnesemia by potassium-magnesium citrate from review of prior trials. *Clin Nephrol*, 2000. 54(4): 271-275.
35. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res.*, 2001. 14(4): 283-290.
36. Seelig MS, Rosanoff A. The magnesium factor. *New York: Penguin Group Inc.*, 2003. 376.
37. Rubenowitz E, Molin I, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology*, 2000. 11(4): 416-421.
38. Андреев А.В., Громова О.А., Федотова Л.Э., Бурцев Е.М. Влияние лактата магния на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. *Клиническая фармакология и терапия*, 2000. 5: 31-34.
39. Aydin B, Onol M, Hondur A, Kaya MG, Ozdemir H, Cengel A, Hasanreisoglu B. The effect of oral magnesium therapy on visual field and ocular blood flow in normotensive glaucoma. *Eur J Ophthalmol.*, 2010. 20(1): 131-135.
40. Muckelbauer R, Sarganas G, Gruneis A, Muller-Nordhorn J. Association between water consumption and body weight outcomes: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2013. 98(2): 282-99 doi.
41. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАРМед, 2008. 947 с.
42. Romani A. Magnesium homeostasis and alcohol consumption. *Magnes Res*, 2008 21 (4): 197-204.
43. Зайцева С.В., Варфаламеева С.Д. Механизм регуляции двух- и трехвалентными ионами металлов связывания морфина с опиоидными рецепторами. М., 1993. 123 С.
44. Boone M, Deen P. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflügers Arch.* 2008. 456 (6): 1005-1024.
45. Jose P, Raymond J, Bates M et al. The renal dopamine receptors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1992. 2 (8): 1265-1278.
46. Di Chiara G, Acquas E, Tanda G. Ethanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers: the dopamine-opioid link. *Alcohol.*, 1996. 13 (1): 13-17.
47. Азиева Л.М., Архангельская О.В., Батаева Е.В., Гришина Т.М., Гузей Л.С., Жмурко Г.П., Загорский В.В., Кузнецов В.Н., Лебедева О.К., Серопегин Ю.Д., Татаркина А.Л., Штепа В.И. Практическое пособие по общей неорганической химии (под редакцией д.х.н., профессора С.Ф. Дунаева). Химический факультет МГУ, М., 2002.



МАГНИЙ

# Диаспорал® 300

новое поколение  
препаратов магния



**Магний-Диаспорал® 300 – восполнение  
суточного дефицита МАГНИЯ за один прием!**

Реклама

Производитель: Протина Фармацеутише ГмБХ, Германия

Адрес организации принимающей претензии в Москве: ООО «Космофарм», Россия, 107076, г. Москва, ул. Стормынка, д. 19, корп. 2,  
тел.: +7(495)644-0031; факс: +7(495)644-0032

[www.md300.ru](http://www.md300.ru)

Ю.А. ЧИЖОВА, О.В. ТРОХАНОВА, д.м.н., профессор, М.В. ХИТРОВ, д.м.н., профессор, М.Д. БРЯНЦЕВ, к.м.н.  
Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

# КОНТРОЛЬ ЗА ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДА ЭЛЕКТРОИМПЕДАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Исследование посвящено изучению возможностей электроимпедансной томографии в качестве метода диагностики цервикальных интраэпителиальных неоплазий и контроля за эффективностью проводимого лечения на примере обследования 142 женщин.

## Ключевые слова:

электроимпедансная томография  
шейка матки  
цервикальная интраэпителиальная неоплазия  
диагностика  
лечение

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальными на сегодняшний день вопросами остаются: диагностика заболеваний шейки матки современными методами, правильная интерпретация полученных результатов и выбор оптимальной тактики ведения пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями. Но не менее значимым является выбор метода контроля за эффективностью проводимого лечения.

Тактика ведения пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями определяется степенью выраженности патологического процесса: низкая или высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL или HSIL) [5, 8, 14]. Алгоритм ведения пациенток с низкой степенью интраэпителиальных изменений до настоящего времени четко не определен, поскольку LSIL характеризуется высоким уровнем спонтанной регрессии и низким уровнем прогрессии этих поражений [5, 8, 14]. А результат цитологического исследования LSIL находит чаще всего гистологическое подтверждение CIN I. Поэтому большинство рекомендаций [5, 8, 14] сводится к двум тактическим вариантам, выбор которых основан на предпочтениях пациентки и врача. Выделяют наблюдение с проведением ко-теста через 12 мес. при условии ВПЧ-негативного результата или цитологический контроль через 6 и 12 мес. и ВПЧ-тестирование через 12 мес. После двух последовательных отрицательных цитологических результатов или при наличии негативного ВПЧ-теста пациентка подлежит рутинному скринингу. При наличии ВПЧ-положительного теста или при трактовке мазков на цитологическое исследование  $\geq$  ASC-US рекомендовано проведение расширенной кольпоскопии.

Активное ведение пациенток с LSIL с применением абляции или эксцизии рекомендовано: при неадекватной кольпоскопии, при обширном поражении, персистенции LSIL более 18 мес., при возрасте пациентки старше 35 лет и нежелании женщины посещать врача регулярно.

Результат цитологического исследования HSIL находит гистологическое подтверждение CIN II/III в 53–66% случаев на основании прицельной биопсии и в 75–97% в результате диагностической эксцизии [3, 5, 9]. CIN II/III считаются облигатными предраковыми поражениями и сопровождаются значительным риском трансформации в цервикальный рак, поэтому требуют активного лечения (исключение составляют CIN II/III у беременных и CIN II у юных женщин) [5, 8, 14, 20, 21]. Предпочтение, безусловно, отдают эксцизионным методам лечения (петлевая эксцизия или конизация), которые позволяют получить биоматериал, пригодный для гистологического исследования. Это гарантирует получение врачу объективных данных о стадии патологического процесса. Эксцизия шейки матки показана при большой площади поражения, несовпадении цитологического и кольпоскопического заключений, рецидиве заболевания, при неудовлетворительной кольпоскопии (зона трансформации III типа, когда поражение локализуется внутри цервикального канала и недоступно визуализации при кольпоскопии).

После хирургического лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий в качестве методов послеоперационного наблюдения проводятся ко-тест и кольпоскопия [5, 7, 17, 18, 23, 24, 26–29]. По мнению многих авторов, эффективность существующих способов наблюдения и оценки не всегда является достоверной. Так, вопрос о роли персистирующей ВПЧ-инфекции высокого канцерогенного риска в развитии CIN и РШМ доказан. Считается, что эффективная элиминация вируса возможна при полном иссечении неоплазированного эпителия зоны трансформации, в т. ч. расположенного в криптах. Но морфологическая оценка состояния донцев резецированных крипт крайне затруднительна. Кроме того, условия кольпоскопии после конизации чаще всего неудовлетворительные, т. к. у основной массы больных кольпоскопически не обнаруживают атипических кар-

тин, но это не позволяет исключить неизлеченность или прогрессирование CIN внутри остатка цервикального канала [5, 7, 24].

С учетом имеющихся в современной медицинской научной литературе [5, 7–9, 14, 20, 21, 23, 25] рекомендаций разного подхода к лечению женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями в нашем исследовании мы проводили динамическое наблюдение у пациенток с диагностированными поражениями низкой степени (LSIL) и активную тактику, а именно хирургические методы лечения у пациенток с диагностированными поражениями высокой степени (HSIL). Наряду с традиционными способами, мы использовали для оценки эффективности проводимого лечения различных заболеваний метод электроимпедансной томографии шейки матки. Целью динамического наблюдения за женщинами с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями низкой степени было определение различных вариантов течения патологического процесса (прогрессия, персистенция, регрессия). Все возможные состояния, не влияющие на исход плоскоклеточных изменений (воспалительные процессы, полипы и др., возникающие за время наблюдения или имеющие место на момент исследования), диагностировались, пролечивались, но не учитывались при анализе. Целью динамического наблюдения за женщинами после хирургической коррекции было своевременное выявление резидуальной болезни, рецидивов и установление качества проведенного лечения.

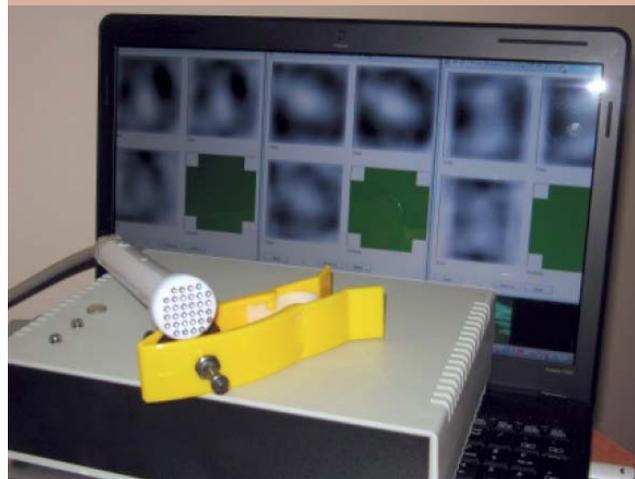
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили результаты комплексного обследования шейки матки у 142 женщин в возрасте от 18 до 60 лет.

Использовались следующие методы диагностики:

- Клинико-анамнестический.
- Осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах.
- Бимануальное исследование.
- Бактериоскопическое исследование мазков на флору с окрашиванием по Граму.
- Бактериологический метод исследования с использованием селективных сред.
- Метод жидкостной онкоцитологии.
- Молекулярно-биологический метод (ПЦР-диагностика).
- Иммуноцитохимическое определение онкомаркера p16ink4a.
- Расширенная кольпоскопия (с использованием пробы Шиллера и пробы с 3%-ной уксусной кислотой). Для проведения кольпоскопии использовалась медицинская диагностическая оптическая видеосистема Dr. CAMSCOPE фирмы SOMETECH Inc, Южная Корея.
- Гистологический метод исследования материала, полученного путем прицельной биопсии или петлевой эксцизии шейки матки с использованием радиоволнового хирургического генератора (модель «Сургидрон ЕМС»).
- Электроимпедансная томография при помощи компактного гинекологического томографа (ГИТ) [2, 4, 10, 11, 12, 15, 19, 30]. В аппарате используется 48-электродная

Рисунок 1. Компактный гинекологический томограф (ГИТ)



3D-электроимпедансная томографическая система. Частота сканирования 50 kHz (рис. 1).

Томограф рабочей поверхностью с 48 электродами прикладывается к влажной части шейки матки. Вспомогательный электрод размещается на запястье женщины. В процессе измерений прибор поочередно с помощью каждого из 48 контактных электродов инжектирует в шейку матки слабый переменный электрический ток и проводит измерение распределения соответствующих электрических потенциалов на ее поверхности с помощью остальных электродов. Полученные данные используются затем для реконструирования электроимпедансных изображений с помощью математических алгоритмов, реализованных на персональном компьютере, к которому прибор подключается через стандартный USB-порт. После завершения процедуры реконструирования на экране появляются три изображения шейки матки, соответствующие трем плоскостям сканирования. Первая плоскость сканирования соответствует глубине 2 мм, другие две следуют через 3 мм на глубину до 8 мм. Метод позволяет проводить визуальную оценку влажной части шейки матки, а также оценивать показатели электропроводности шейки на трех уровнях сканирования.

Для лечения CIN использовали радиоволновой метод, для которого характерен атравматический способ разреза и коагуляция мягких тканей без их разрушения. Выбор способа лечения для конкретной пациентки определялся следующими факторами: степенью тяжести интраэпителиального поражения, типом зоны трансформации, возрастом пациентки, желанием в будущем планировать беременность, анамнезом. В случае адекватной кольпоскопии (зона трансформации I или II типа) выполнялась абляция. При неадекватной кольпоскопии (зона трансформации III типа) при наличии поражения в эндоцервикальном образце и расхождении данных цитологического и кольпоскопического исследований, а также у женщин с рецидивом CIN выполняли лечебно-диагностическую эксцизию.

Основываясь на данных современной литературы [1, 7, 13, 16, 22] о том, что у женщин климактерического периода

из-за имеющихся генитоуринарных расстройств, вызванных недостаточностью выработки эстрогенов, в большом проценте случаев имеют место ложноположительные результаты цитологического исследования и затруднено проведение кольпоскопии, перед взятием мазков на онкоцитологию и проведением расширенной кольпоскопии мы проводили местную гормональную терапию (Овестин в виде крема по 1 дозе (0,5 мг) в течение 15 дней). Эстрогены способствуют вывороту эндоцервикальной слизистой оболочки, расширению цервикального канала с образованием слизи, которая благодаря своей прозрачности улучшает визуализацию эндоцервикса и позволяет улучшить эффективность кольпоскопии. Маленькие дозы эстрогенов достаточны для коррекции атрофии и способствуют адекватной интерпретации проведенного цитологического исследования мазков [1, 7, 13, 16, 22].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием проверки выборки на соответствие законам нормального распределения вероятностей признака в сравниваемых группах и равенства генеральных дисперсий. При наличии нормального распределения оценка достоверности различий проводилась по t-критерию Стьюдента. В качестве доверительной использовали вероятность  $p = 0,05$ . Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с использованием систем анализа данных Microsoft Excel, STATISTICA for Windows. Ver. 6.0. Проводилось вычисление среднего показателя (M) и стандартного отклонения (SD).

Для того чтобы установить особенности электропроводности шейки матки в норме и при цервикальных интраэпителиальных поражениях различной степени, мы сначала использовали стандартные общепринятые методы обследования. В результате были сформированы три клинические группы: первая группа – 63 женщины без патологии шейки матки, вторая группа – 46 женщин с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой степени (LSIL), третья группа – 33 женщины с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями высокой степени (HSIL). В основных клинических группах выделены подгруппы, которые формировались на основе данных о циклических морфофункциональных изменениях, происходящих в шейке матки (первая и вторая фазы МЦ), и мировых тенденций консервативной направленности ведения пациенток, учитывая возрастной критерий (до 30 лет и старше 30 лет).

Критериями отбора для первой клинической группы (норма) явились:

- Отсутствие гинекологических жалоб.
- Неотягощенный гинекологический анамнез.
- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах.
- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании.
- При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища: лейкоцитов до 10–15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки.
- При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала: отсутствие этиологически значимой флоры.

- Отсутствие ИППП (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, ВПЧ 16-го и 18-го типов) на момент обследования и в анамнезе.

- При цитологическом исследовании: негативный в отношении интраэпителиального поражения и злокачественности мазок.

- Отсутствие изменений при проведении расширенной кольпоскопии (четкая визуализация оригинального многослойного плоского эпителия, цилиндрического и метапластического эпителия, наботových кист, открытых выводных протоков желез).

- Все женщины из первой клинической группы обследовались дважды: в первую и вторую фазы МЦ.

При проведении комплексного обследования у 28 женщин до 30 лет и 18 женщин после 30 лет (всего 46 человек), составивших вторую клиническую группу с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями низкой степени, выявлено:

- Отсутствие жалоб со стороны женских половых органов.

- Наличие отягощенного гинекологического анамнеза: единичные эпизоды специфических и неспецифических цервицитов и вагинитов, ИППП у 7 пациенток, выявление ВПЧ 16-го типа у 23 женщин, ВПЧ 18-го типа – у 6 пациенток, ВПЧ 16-го и 18-го типов – у 4 женщин. ВПЧ-негативные тесты – у 6 и 7 женщин, ранее не обследовавшихся.

- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах у 24 пациенток, у 12 пациенток визуальные признаки эктопии цилиндрического эпителия.

- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании.

- При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища – лейкоцитов до 10–15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки.

- Отсутствие этиологически значимой флоры при проведении бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала.

- Отсутствие ИППП на момент обследования.

- Положительный ВПЧ-тест в 43 случаях наблюдения: ВПЧ 16-го типа обнаружен у 33 женщин, ВПЧ 18-го типа – у 6 пациенток, ВПЧ 16-го и 18-го типов – у 4 женщин. ВПЧ-негативные тесты – у 3 женщин (возможно, инфицированы другими онкогенными типами, на которые обследование не проводилось).

- При цитологическом исследовании: во всех случаях низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения.

- Онкомаркер p16ink4a у 8 женщин при иммуноцитохимическом определении.

- При проведении расширенной кольпоскопии – признаки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений легкой степени во всех случаях наблюдений (тонкий ацетобелый эпителий, нежная мозаика и пунктация на пробе с 3%-ным раствором уксусной кислоты, йоднегативные зоны при пробе Шиллера).

- При выполнении прицельной биопсии методом радиоволновой хирургии – признаки CIN 1 и койлоцитоз у 18

женщин старше 30 лет. У 28 женщин в возрасте до 30 лет при положительном ВПЧ-тесте и цитологической и кольпоскопической картине, характерной для LSIL, проводилось динамическое наблюдение.

При проведении комплексного обследования у 15 женщин до 30 лет и 18 женщин после 30 лет (всего 33 человека), составивших третью клиническую группу с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями высокой степени, выявлено:

- Отсутствие жалоб со стороны женских половых органов.
- Наличие отягощенного гинекологического анамнеза: единичные эпизоды специфических и неспецифических цервицитов и вагинитов, ИППП у 6 пациенток, выявление ВПЧ 16-го типа у 24 женщин, ВПЧ 18-го типа – у 2 пациенток, ВПЧ 16-го и 18-го типов – у 2 женщин. ВПЧ-негативные тесты – у 2 и 3 женщин, ранее не обследовавшихся.
- Отсутствие визуальных изменений во влагалище и шейке матки при осмотре в зеркалах у 22 пациенток, у 11 пациенток визуальные признаки эктопии цилиндрического эпителия.
- Отсутствие патологии при бимануальном исследовании.
- При бактериоскопическом исследовании отделяемого из влагалища – лейкоцитов до 10–15 в поле зрения, палочковая флора, единичные кокки.
- Отсутствие этиологически значимой флоры при проведении бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала.
- Отсутствие ИППП на момент обследования (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*).
- Положительный ВПЧ-тест: ВПЧ 16-го типа обнаружен в 27 случаях, ВПЧ 16-го и 18-го типов – в 2 случаях, ВПЧ 18-го типа – в 2 случаях, в 2 случаях ВПЧ-негативные тесты (возможно, инфицированы другими онкогенными типами, на которые обследование не проводилось).

■ При цитологическом исследовании: высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL).

■ Наличие онкомаркера p16ink4a у 27 женщин при проведении иммуноцитохимического анализа.

■ При выполнении расширенной кольпоскопии – признаки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (плотный ацетобелый эпителий, грубая мозаика и пунктация при пробе с уксусной кислотой, резкие контуры поражения, йоднегативные зоны при пробе Шиллера).

■ При проведении прицельной биопсии у 24 женщин или эксцизии шейки матки у 9 женщин (с неадекватной кольпоскопией) методом радиоволновой хирургии – признаки CIN II и CIN III. Пациентки без CIN и с CIN I в данную группу не включались.

Пациентки второй и третьей клинических групп проходили обследование в первую и вторую фазы МЦ и после проведенного лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ввиду того что при оценке электроимпедансных изображений в норме диагностических значимых критериев визуальной оценки выявлено не было и, кроме того, качественная (визуальная) оценка всегда сопровождается элементом субъективизма, проводилась только количественная оценка томограмм, т. е. изучение и сравнение показателей электропроводности. Показатели средней электропроводности шейки матки оценивались на 3 уровнях сканирования: 1-й уровень (глубина 2 мм), 2-й уровень (глубина 5 мм), 3-й уровень (глубина 8 мм). Также оценивались показатели электропроводности на 1-м уровне сканирования (2 мм) в области наружного зева, в зоне предположительного расположения зоны трансформации. Полученные данные представлены в *таблице 1*.

**Таблица 1. Показатели средней электропроводности шейки матки и зоны наружного зева в норме на разных уровнях сканирования в разные фазы МЦ у женщин различных возрастных групп. 50 кГц (M ± SD)**

Фаза МЦ/возраст		Уровень сканирования	1-й уровень (2 мм)	2-й уровень (5 мм)	3-й уровень (8 мм)	Область наружного зева (2 мм)
			1	2	3	4
1-я фаза МЦ	До 30 лет, n = 33		0,92 ± 0,06	0,87 ± 0,06	0,85 ± 0,08	1,08 ± 0,1
	После 30 лет, n = 30		0,95 ± 0,03	0,90 ± 0,02	0,86 ± 0,03	1,1 ± 0,07
2-я фаза МЦ	До 30 лет, n = 33		0,95 ± 0,06	0,90 ± 0,04	0,88 ± 0,04	1,02 ± 0,06
	После 30 лет, n = 30		0,99 ± 0,07	0,92 ± 0,04	0,90 ± 0,03	1,06 ± 0,08
p	1-я фаза	До 30 лет	1-2 < 0,05 1-3 < 0,01	2-3 > 0,05		
		После 30 лет	1-2 < 0,01 1-3 < 0,01	2-3 < 0,01		
	2-я фаза	До 30 лет	1-2 < 0,05 1-3 < 0,01	2-3 > 0,05		
		После 30 лет	1-2 < 0,05 1-3 < 0,01	2-3 > 0,05		
	1-я фаза	До 30/после 30	1-1 > 0,05	2-2 > 0,05	3-3 > 0,05	> 0,05
	2-я фаза	До 30/после 30	1-1 > 0,05	2-2 > 0,05	3-3 > 0,05	> 0,05
	1-я фаза	До 30 лет	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
	2-я фаза	После 30 лет	< 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

При сравнении средней электропроводности шейки матки на разных уровнях сканирования наблюдается статистически достоверное увеличение показателей на первом уровне (2 мм) по сравнению со вторым (5 мм) и третьим (8 мм) уровнями ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) у женщин всех возрастных групп в обе фазы МЦ. То есть с увеличением глубины сканирования наблюдается статистически значимое уменьшение показателей электропроводности. Статистически достоверной разницы в показателях электропроводности между вторым и третьим уровнями сканирования нет ( $p > 0,05$ ) в обе фазы МЦ во всех возрастных группах, кроме женщин старше 30 лет в первую фазу МЦ, где сохраняется статистически достоверная разница между всеми уровнями сканирования ( $p < 0,01$ ). Нет статистически достоверного различия в показателях электропроводности между вторым и третьим уровнями сканирования из-за отсутствия анатомических различий в строении шейки матки на глубине 5 и 8 мм. Повышенная электропроводность первого уровня сканирования, по сравнению с глубжележащими срезами, обусловлена присутствием эпителия и большего содержания жидкости в слизи экзоцервикса.

При сравнении показателей электропроводности на разных уровнях сканирования между различными возрастными группами и в первую, и во вторую фазы МЦ статистически достоверной разницы нет ( $p > 0,05$ ). Закономерности изменения показателей электропроводности (уменьшение с увеличением глубины сканирования) сохраняются во все возрастные периоды в обе фазы МЦ.

Сравнительный анализ показателей электропроводности между фазами МЦ выявил отсутствие статистически достоверной разницы у женщин до 30 лет на всех уровнях сканирования ( $p > 0,05$ ) и статистически достоверную раз-

ницу на первом и третьем уровнях сканирования у женщин старше 30 лет ( $p < 0,05$ ), у которых во вторую фазу наблюдается увеличение показателей электропроводности.

В разные фазы МЦ и различные возрастные периоды жизни женщины при отсутствии патологии шейки матки статистически достоверной разницы в показателях электропроводности в зоне наружного зева нет ( $p > 0,05$ ).

**Целью динамического наблюдения за женщинами с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями низкой степени было определение различных вариантов течения патологического процесса (прогрессия, персистенция, регрессия)**

Выявленные нами закономерности изменения электропроводности на разных уровнях сканирования были ожидаемы и объяснимы по причине структурно-анатомических особенностей шейки матки, и, возможно, они позволят выявлять цервикальную патологию в канале шейки матки, когда стык эпителиев и зона трансформации уходят в канал, что в основном возникает после петлевой электроэксцизии и других хирургических манипуляций на шейке матки.

Все обследования шейки матки методом электроимпедансной томографии проводились после верификации степени CIN и установления четких критериев для отбора в соответствующие клинические группы.

Результаты обследования шейки матки при диагностированных интраэпителиальных поражениях различных степеней с использованием метода электроимпедансной томографии представлены в *таблицах 2 и 3*.

**Таблица 2. Показатели средней электропроводности шейки матки и зоны наружного зева при низкой степени плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL) на разных уровнях сканирования в разные фазы МЦ у женщин различных возрастных групп. 50 кГц ( $M \pm SD$ )**

Фаза МЦ/возраст		Уровень сканирования	1-й уровень (2 мм)	2-й уровень (5 мм)	3-й уровень (8 мм)	Область наружного зева (2 мм)
			1	2	3	4
1-я фаза МЦ	До 30 лет, n = 25		0,91 ± 0,04	0,89 ± 0,04	0,87 ± 0,07	1,0 ± 0,04
	После 30 лет, n = 15		0,96 ± 0,02	0,93 ± 0,02	0,92 ± 0,03	1,07 ± 0,04
2-я фаза МЦ	До 30 лет, n = 25		0,94 ± 0,03	0,93 ± 0,03	0,92 ± 0,05	1,07 ± 0,06
	После 30 лет, n = 15		0,98 ± 0,01	0,97 ± 0,01	0,97 ± 0,01	1,1 ± 0,03
p	1-я фаза	До 30 лет	1-2 > 0,05 1-3 > 0,05	2-3 > 0,05		
		После 30 лет	1-2 > 0,05 1-3 > 0,05	2-3 > 0,05		
	2-я фаза	До 30 лет	1-2 > 0,05 1-3 > 0,05	2-3 > 0,05		
		После 30 лет	1-2 > 0,05 1-3 > 0,05	2-3 > 0,05		
	1-я фаза	До 30/после 30	1-1 < 0,01	2-2 < 0,05	3-3 < 0,01	> 0,05
	2-я фаза	До 30/после 30	1-1 < 0,01	2-2 < 0,01	3-3 < 0,05	> 0,05
	1-я фаза	До 30 лет	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05
	2-я фаза	После 30 лет	> 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05

При диагностированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени при сравнении показателей средней электропроводности шейки матки на разных уровнях сканирования не наблюдается статистически достоверных изменений с увеличением глубины сканирования ( $p > 0,05$ ) у женщин всех возрастных групп в обе фазы МЦ. Прослеживается лишь общая закономерность уменьшения показателей средней электропроводности от первого к третьему уровню.

При сравнении показателей электропроводности между различными возрастными группами в обе фазы МЦ на всех уровнях сканирования статистически достоверно наблюдается увеличение показателей электропроводности у женщин старше 30 лет ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ).

Сравнительный анализ показателей электропроводности между фазами МЦ выявил отсутствие статистически достоверной разницы у женщин всех возрастных групп на первом уровне сканирования ( $p > 0,05$ ) и статистически достоверное увеличение показателей средней электропроводности на втором и третьем уровнях сканирования ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ) во вторую фазу МЦ.

В разные фазы МЦ и различные возрастные периоды жизни женщины при легкой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии статистически достоверно не различаются показатели электропроводности в области зоны наружного зева, т. е. в области расположения зоны трансформации ( $p > 0,05$ ).

Из 46 женщин, отобранных во вторую клиническую группу, у 3 женщин до 30 лет и у 3 женщин после 30 лет показатели средней электропроводности статистически достоверно отличались от средних значений при низкой степени плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, представленных в *таблице 2*, включая зону наружного зева ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Показатели средней элек-

тропроводности не различались в разные фазы МЦ во все возрастные периоды и имели следующие значения: 1-й уровень –  $0,99 \pm 0,02$ ; 2-й уровень –  $0,93 \pm 0,02$ ; 3-й уровень –  $0,88 \pm 0,03$ ; зона наружного зева –  $1,25 \pm 0,05$ . В отличие от отсутствия статистически значимых изменений показателей электропроводности на разных уровнях сканирования в данной группе у этих женщин наблюдалось статистически значимое уменьшение показателей с увеличением глубины сканирования ( $p < 0,01$ ).

С учетом этого чувствительность метода электроимпедансной томографии в диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений низкой степени составляет 87%.

В случаях диагностированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени при сравнении показателей средней электропроводности шейки матки на разных уровнях сканирования не наблюдается статистически достоверных изменений с увеличением глубины сканирования ( $p > 0,05$ ) у женщин всех возрастных групп в обе фазы МЦ. Прослеживается лишь общая закономерность уменьшения показателей средней электропроводности от первого к третьему уровню.

**Целью динамического наблюдения за женщинами после хирургической коррекции было своевременное выявление резидуальной болезни, рецидивов и установление качества проведенного лечения**

При сравнении показателей электропроводности между различными возрастными группами выявлено статистически достоверное их увеличение на первом уровне сканирования ( $p < 0,05$ ) в обе фазы МЦ у женщин

**Таблица 3. Показатели средней электропроводности шейки матки и зоны наружного зева при высокой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии (HSIL) на разных уровнях сканирования в разные фазы МЦ у женщин различных возрастных групп. 50 кГц ( $M \pm SD$ )**

Фаза МЦ/возраст		Уровень сканирования	1-й уровень (2 мм)	2-й уровень (5 мм)	3-й уровень (8 мм)	Область наружного зева (2 мм)
			1	2	3	4
1-я фаза МЦ	До 30 лет, n = 14		$0,96 \pm 0,02$	$0,95 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,01$
	После 30 лет, n = 15		$1,01 \pm 0,07$	$1,0 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,09$
2-я фаза МЦ	До 30 лет, n = 14		$0,99 \pm 0,1$	$0,98 \pm 0,1$	$0,97 \pm 0,1$	$1,13 \pm 0,09$
	После 30 лет, n = 15		$1,09 \pm 0,08$	$1,08 \pm 0,08$	$1,09 \pm 0,08$	$1,14 \pm 0,01$
p	1-я фаза	До 30 лет	1-2 > 0,05 1-3 > 0,05	2-3 > 0,05		
		После 30 лет	1-2 > 0,05 1-3 > 0,05	2-3 > 0,05		
	2-я фаза	До 30 лет	1-2 > 0,05 1-3 > 0,05	2-3 > 0,05		
		После 30 лет	1-2 > 0,05 1-3 > 0,05	2-3 > 0,05		
	1-я фаза	До 30/после 30	1-1 < 0,05	2-2 < 0,05	3-3 > 0,05	> 0,05
	2-я фаза	До 30/после 30	1-1 < 0,05	2-2 > 0,05	3-3 > 0,05	> 0,05
	1-я фаза	До 30 лет	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
	2-я фаза	После 30 лет	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05

**Таблица 4. Показатели средней электропроводности шейки матки в норме и при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях низкой и высокой степени в разные фазы МЦ у женщин различных возрастных групп. 50 кГц. 1-й уровень сканирования ( $M \pm SD$ )**

			До 30 лет $n_{1,2} = 33, n_{3,4} = 25, n_{5,6} = 14$		После 30 лет $n_{1,2} = 30, n_{3,4} = 15, n_{5,6} = 15$	
			1-й уровень	Зона трансформации	1-й уровень	Зона трансформации
Норма	1-я фаза МЦ	1	$0,92 \pm 0,06$	$1,08 \pm 0,1$	$0,95 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,06$
	2-я фаза МЦ	2	$0,95 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,06$	$0,99 \pm 0,07$	$1,06 \pm 0,08$
LSIL	1-я фаза МЦ	3	$0,91 \pm 0,04$	$1,0 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,04$
	2-я фаза МЦ	4	$0,94 \pm 0,03$	$1,07 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,01$	$1,1 \pm 0,03$
HSIL	1-я фаза МЦ	5	$0,96 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,07$	$1,1 \pm 0,09$
	2-я фаза МЦ	6	$0,99 \pm 0,01$	$1,13 \pm 0,09$	$1,09 \pm 0,08$	$1,14 \pm 0,01$
			$n_1-n_3 > 0,05$ $n_1-n_5 < 0,05$ $n_3-n_5 < 0,01$ $n_2-n_4 > 0,05$ $n_2-n_6 < 0,05$ $n_4-n_6 < 0,05$	$n_1-n_3 < 0,05$ $n_1-n_5 < 0,05$ $n_3-n_5 < 0,01$ $n_2-n_4 < 0,05$ $n_2-n_6 < 0,01$ $n_4-n_6 < 0,05$	$n_1-n_3 > 0,05$ $n_1-n_5 < 0,01$ $n_3-n_5 < 0,05$ $n_2-n_4 > 0,05$ $n_2-n_6 < 0,01$ $n_4-n_6 < 0,01$	$n_1-n_3 > 0,05$ $n_1-n_5 > 0,05$ $n_3-n_5 > 0,05$ $n_2-n_4 > 0,05$ $n_2-n_6 > 0,05$ $n_4-n_6 > 0,05$

старше 30 лет и отсутствие статистически значимых изменений показателей на втором и третьем уровнях сканирования ( $p < 0,05$ ) при имеющейся общей тенденции к увеличению показателей у женщин старше 30 лет в обе фазы МЦ.

При сравнении показателей электропроводности между различными фазами МЦ статистически достоверно наблюдается увеличение показателей электропроводности во вторую фазу МЦ на первом уровне сканирования ( $p < 0,05$ ) у женщин старше 30 лет. На других уровнях наблюдается разнонаправленный характер изменений показателей электропроводности, как статистически различающийся в возрасте после 30 лет на третьем уровне сканирования ( $p < 0,05$ ), так и статистически не различающийся ( $p > 0,05$ ) в остальных подгруппах и уровнях сканирования. Тем не менее во всех случаях имеет место тенденция увеличения электропроводности во вторую фазу МЦ.

В разные фазы МЦ при тяжелой степени цервикальной интраэпителиальной неоплазии статистически достоверно не различаются показатели электропроводности в области зоны наружного зева у женщин различных возрастных групп ( $p > 0,05$ ). В то же время наблюдается четкое статистически достоверное увеличение показателей электропроводности во вторую фазу МЦ и у женщин до 30 лет, и у женщин старше 30 лет ( $p < 0,05$ ).

Из 33 женщин, отобранных в третью клиническую группу, у 1 женщины до 30 лет и у 3 женщин после 30 лет показатели средней электропроводности статистически достоверно отличались от средних значений при высокой степени плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, представленных в *таблице 3*, включая зону наружного зева ( $p < 0,01$ ). Показатели средней электропроводности не различались в разные фазы МЦ во все возрастные периоды и имели следующие значения: 1-й уровень –  $0,89 \pm 0,03$ ; 2-й уровень –  $0,88 \pm 0,02$ ; 3-й уровень –  $0,88 \pm 0,03$ ; зона наружного зева –  $1,26 \pm 0,03$ . При этом

сохранялась закономерность отсутствия статистически значимых изменений показателей электропроводности на разной глубине сканирования, характерная для данной клинической группы ( $p > 0,05$ ).

Чувствительность метода электроимпедансной томографии в диагностике цервикальных интраэпителиальных поражений высокой степени составляет 88%.

После проведенного гистологического исследования ткани шейки матки у женщин с диагностированными плоскоклеточными изменениями высокой степени (HSIL), у 9 женщин из 15 в возрасте до 30 лет и у 6 женщин из 18 после 30 лет выявлена CIN II, у 6 женщин из 15 в возрасте до 30 лет и 12 женщин после 30 лет выявлена CIN III. При сравнении показателей средней электропроводности в зависимости от результатов гистологического исследования (CIN II, CIN III) статистически достоверной разницы не выявлено. Это подтверждает важность гистологического исследования для окончательной верификации диагноза и определения тактики ведения женщин с высокой степенью плоскоклеточных интраэпителиальных поражений.

**Выявленные показатели электропроводности в различных клинических группах могут быть использованы в качестве надежных критериев диагностики при проведении метода электроимпедансной томографии шейки матки и в качестве критериев оценки эффективности проводимого лечения**

Проведение сравнительного анализа между показателями средней электропроводности различных клинических групп и сравнение их с нормой необходимо для выявления критериев диагностики различных заболеваний шейки матки при использовании метода электроимпедансной томографии. Поскольку изменения, происхо-

дующие при интраэпителиальных неоплазиях, затрагивают эпителиальный пласт, толщина которого не превышает 2–3 мм, сравнительный анализ проводился между показателями, полученными на первом уровне сканирования, т. е. на глубине 2 мм. Сводные данные с первого уровня представлены в *таблице 4*.

Анализ полученных показателей средней электропроводности выявил статистически достоверное их увеличение при цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени во все возрастные периоды в обе фазы МЦ по сравнению с группой контроля и цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Статистически достоверной разницы между цервикальной интраэпителиальной неоплазией низкой степени и нормой нет ( $p > 0,05$ ). При сравнении показателей электропроводности, полученных из зоны трансформации, прослеживается четкая статистически достоверная разница между всеми клиническими группами ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ) у женщин в возрастной группе до 30 лет. У женщин возрастной группы после 30 лет статистически достоверной разницы нет ( $p > 0,05$ ).

Разные показатели электропроводности шейки матки у женщин с диагностированными цервикальными интраэпителиальными неоплазиями обусловлены структурными изменениями в клетках, возникающими при данной патологии и не видимыми «невооруженным» глазом. Электропроводность биологических систем обусловлена наличием в них ионов и подвижных полярных молекул. Биологическая ткань состоит из клеток и межклеточного пространства, заполненного веществом – электролитом с удельным сопротивлением около 100 ом/см. Внутреннее содержимое клетки отделено от межклеточного пространства мембраной, эквивалентная электрическая схема которой представляет собой параллельное соединение сопротивления и емкости. Удельное сопротивление и емкость мембраны клетки составляют величины порядка 1 ком/см<sup>2</sup> и 1 мкф/см<sup>2</sup> соответственно. Некоторые биологические ткани способны отвечать возбуждением на проходящий ток. Если возбуждения не возникает, то токи распространяются в ткани в соответствии с импедансом ее компонентов. Структурные изменения клеток при различной патологии способствуют изменению прохождения электрического тока и изменению показателей электропроводности. Изменение электропроводности как показатель повреждения клеток и тканей выражает прежде всего изменение емкостных свойств не только поверхностных цитоплазматических, но и внутренних мембран эндоплазматической сети и клеточных органоидов, которые выполняют роль конденсаторов, а содержимое клеток – роль раствора, содержащего коллоиды и кристаллоиды [6, 12, 15]. При пропускании постоянного тока через живые клетки и ткани сила тока не остается постоянной, а сразу же после наложения потенциала начинает непрерывно падать. При подаче разности потенциалов (U) через объект течет электрический ток силой (I), величина которой пропорциональна электропроводности (G):  $I = GU$ . Величина электропроводности зависит от количества

свободных электрических зарядов и их подвижности. Чем больше количество зарядов и их подвижность, тем больше электропроводность. В клетке основными свободными зарядами являются ионы калия и органические анноны, а снаружи клетки, в межклеточных пространствах и тканевых жидкостях, – ионы натрия и хлора [6, 12, 15]. Разная степень клеточных изменений лежит в основе разной скорости прохождения электрического тока, что объясняет и различия в показателях электропроводности.

***Эстрогены способствуют вывороту эндцервикальной слизистой оболочки, расширению цервикального канала с образованием слизи, которая благодаря своей прозрачности улучшает визуализацию эндцервикса и позволяет улучшить эффективность кольпоскопии***

Выявленные показатели электропроводности в различных клинических группах могут быть использованы в качестве надежных критериев диагностики при проведении метода электроимпедансной томографии шейки матки и в качестве критериев оценки эффективности проводимого лечения.

При проведении повторного комплексного обследования женщин второй клинической группы с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями низкой степени через 12 мес. выявлено:

■ У 14 пациенток из 22 до 30 лет (56%) и 6 пациенток из 15 после 30 лет (40%) выявлена регрессия заболевания на основании ВПЧ-отрицательного теста, отсутствие клеточных изменений в мазках на онкоцитологию, отрицательного сигнала онкомаркера p16ink4a при иммуноцитохимическом определении и неизменной картине шейки матки при проведении расширенной кольпоскопии.

■ У 9 пациенток из 22 до 30 лет (32%) и 7 пациенток из 15 после 30 лет (46,7%) выявлена персистенция заболевания на основании ВПЧ-положительного теста, наличия во всех случаях низкой степени плоскоклеточных интраэпителиальных поражений при цитологическом исследовании и проведении расширенной кольпоскопии. Сигнал онкомаркера p16ink4a в данной группе был выявлен у 3 женщин. Каких-либо значимых изменений при обследовании традиционными методами диагностики заболеваний шейки матки, по сравнению с первичными результатами, не выявлено.

■ У 3 пациенток из 25 до 30 лет (12%) и 2 пациенток из 15 после 30 лет (13,3%) выявлена прогрессия заболевания на основании ВПЧ-положительного теста, наличия во всех случаях высокой степени плоскоклеточных интраэпителиальных поражений при цитологическом исследовании и проведении расширенной кольпоскопии. Сигнал онкомаркера p16ink4a выявлен у всех женщин. При выполнении прицельной биопсии методом радиоволновой хирургии – признаки CIN II.

■ У 6 женщин с отличающимися показателями средней электропроводности от основных значений, характерных для данной клинической группы, при повторном обследовании традиционными методами через 12 мес. никаких различий от исходных данных не выявлено, что позволило оценить течение плоскоклеточных изменений как персистенцию процесса.

Результаты проведенного электроимпедансного томографического обследования шейки матки при динамическом наблюдении через 12 мес. представлены в таблице 5.

Анализ результатов электроимпедансной томографии шейки матки выявил, что показатели средней электропроводности отражают общие тенденции разного течения цервикальных интраэпителиальных поражений легкой степени. Так, при регрессии и персистенции патологического процесса у 22 женщин возрастной категории до 30 лет и у 13 женщин старше 30 лет нет статистически достоверной разницы в показателях средней электропроводности, по сравнению с исходными и с индексами контрольной группы, при динамическом наблюдении через 12 мес. в обе фазы МЦ ( $p > 0,05$ ). У 3 женщин до 30 лет и у 2 женщин старше 30 лет при динамическом наблюдении в течение года отмечено статистически достоверное увеличение показателей электропроводности, по сравнению с исходными, с группой контроля и с

показателями, характерными для персистенции или регрессии патологического процесса, в обе фазы МЦ ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Показатели средней электропроводности шейки матки у 6 женщин, которые имели нестандартные для данной клинической группы значения, не отличались статистически от исходных ( $p > 0,05$ ).

**Маленькие дозы эстрогенов достаточны для коррекции атрофии и способствуют адекватной интерпретации проведенного цитологического исследования мазков**

Полученные закономерности изменений показателей электропроводности шейки матки при цервикальных интраэпителиальных поражениях легкой степени и результаты динамического наблюдения через 12 мес. стандартными общепринятыми методами диагностики доказывают возможность выжидательной тактики пациенток с интерпретацией мазка на онкоцитологию LSIL. Следует также отметить нецелесообразность определения онкомаркера p16ink4a у женщин с диагностированными плоскоклеточными изменениями легкой степени из-за низкой частоты его встречаемости в данной клинической группе.

Чувствительность метода электроимпедансной томографии шейки матки в оценке эффективности проводимого лечения цервикальных плоскоклеточных изменений легкой степени – 89%.

Женщинам с выраженными плоскоклеточными интраэпителиальными изменениями, которым проводилась абляция или эксцизия шейки матки, контроль за эффективностью проводимого лечения осуществлялся через 6 и 12 мес. Основной упор из общепринятых методов диагностики был сделан на ко-тест (взятие мазков на онкоцитологию и ВПЧ-тестирование), проведение расширенной кольпоскопии и определение иммуноцитохимическим способом онкомаркера p16ink4a. У всех 29 женщин была отмечена высокая эффективность проведенного лечения, поскольку уже через 6 мес. не было выявлено изменений в мазках на онкоцитологию (нормальный мазок или ASC-US), ВПЧ-отрицательный тест, нормальная кольпоскопическая картина после абляции с полностью визуализируемой зоной трансформации и отсутствие сигнала онкомаркера p16ink4a. У 9 женщин, в качестве метода лечения которых был выбран метод радиоволновой эксцизии из-за изначально неадекватной кольпоскопии, наблюдалась неадекватная кольпоскопия и при динамическом наблюдении в связи со смещением зоны стыка эпителиев в цервикальный канал. В этом случае эффективность проводимого лечения доказана PAP-тестом, ВПЧ-тестированием и отсутствием сигнала онкомаркера p16ink4a. У 27 женщин через 12 мес. после проведенного лечения были получены аналогичные результаты. У 2 пациенток старше 30 лет были вновь выявлены: высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL) при цитологическом исследовании, ВПЧ-

**Таблица 5. Показатели средней электропроводности шейки матки в норме, при LSIL и при динамическом наблюдении через 12 мес. у женщин разных возрастных групп в 1-й и 2-й фазе МЦ, 1-й уровень сканирования (M ± SD)**

		До 30 лет $n_1=33, n_2=33,$ $n_3=25, n_4=25,$ $n_5=22, n_6=3,$ $n_7=22, n_8=3$		После 30 лет $n_1=30, n_2=30,$ $n_3=15, n_4=15,$ $n_5=13, n_6=2,$ $n_7=13, n_8=2$	
Норма	1-я фаза МЦ	1	$0,92 \pm 0,06$	$0,95 \pm 0,03$	
	2-я фаза МЦ	2	$0,95 \pm 0,06$	$0,99 \pm 0,06$	
LSIL	1-я фаза МЦ	3	$0,91 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,02$	
	2-я фаза МЦ	4	$0,94 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,01$	
Через 12 мес. наблюдения	1-я фаза МЦ	Регрессия	5	$0,92 \pm 0,05$	$0,95 \pm 0,03$
		Персистенция	6	$0,99 \pm 0,03$	$1,00 \pm 0,04$
	2-я фаза МЦ	Регрессия	7	$0,94 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,06$
		Персистенция	8	$1,03 \pm 0,01$	$1,09 \pm 0,01$
			$n_1-n_3 > 0,05$ $n_1-n_5 > 0,05$ $n_1-n_6 < 0,01$ $n_2-n_4 > 0,05$ $n_2-n_7 > 0,05$ $n_2-n_8 < 0,01$ $n_3-n_5 > 0,05$ $n_3-n_6 < 0,01$ $n_4-n_7 > 0,05$ $n_4-n_8 < 0,01$	$n_1-n_3 > 0,05$ $n_1-n_5 > 0,05$ $n_1-n_6 < 0,05$ $n_2-n_4 > 0,05$ $n_2-n_7 > 0,05$ $n_2-n_8 < 0,05$ $n_3-n_5 > 0,05$ $n_3-n_6 < 0,01$ $n_4-n_7 > 0,05$ $n_4-n_8 < 0,01$	

положительный тест, положительный сигнал онкомаркера p16ink4a, при выполнении расширенной кольпоскопии – признаки плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (плотный ацетобелый эпителий, грубая мозаика и пунктация при пробе с уксусной кислотой, резкие контуры поражения, йоднегативные зоны при пробе Шиллера). После проведения повторной биопсии верифицирована CIN III. Данный вариант течения был трактован как рецидив заболевания.

Результаты электроимпедансного исследования шейки матки при динамическом наблюдении у женщин после хирургического лечения по поводу выраженных цервикальных интраэпителиальных изменений представлены в *таблице 6*.

При динамической оценке средней электропроводности шейки матки у 29 женщин с плоскоклеточными цервикальными интраэпителиальными изменениями высокой степени, показатели которых изначально статистически достоверно отличались от группы контроля ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ), после проведенных хирургических методов коррекции имели показатели электропроводности, статистически достоверно не отличающиеся от нормальных уже через 6 мес. в обе фазы МЦ ( $p > 0,05$ ). При дальнейшей оценке через 6 мес. аналогичные результаты были выявлены у 27 пациенток. У 2 женщин старше 30 лет с вновь выявленными цитологическими изменениями после хирургического лечения показатели средней электропроводности статистически достоверно отличались от таковых через 6 мес. наблюдения ( $p < 0,05$ ) и статистически достоверно не отличались от исходных до проведения лечения ( $p > 0,05$ ) и составили 1,03 и 1,01 условных единиц.

У 1 женщины до 30 лет и у 3 женщин после 30 лет, показатели средней электропроводности у которых изначально не отражали общие тенденции изменений при высокой степени плоскоклеточных интраэпителиальных поражений ( $0,89 \pm 0,03$ ), при динамическом наблюдении после хирургической коррекции не имели статистически достоверного отличия от нормальных и через 6, и через 12 мес.:  $0,95 \pm 0,03$  в 1-ю фазу МЦ,  $0,96 \pm 0,02$  во 2-ю фазу МЦ и  $0,95 \pm 0,05$  в 1-ю фазу МЦ,  $0,97 \pm 0,04$  во 2-ю фазу МЦ соответственно ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). Не было диагностировано и патологических изменений в мазках на онкоцитологию, тест на ВПЧ – отрицательный и не выявлен онкомаркер p16ink4a.

**Анализ результатов электроимпедансной томографии шейки матки выявил, что показатели средней электропроводности отражают общие тенденции разного течения цервикальных интраэпителиальных поражений легкой степени**

Чувствительность метода электроимпедансной томографии шейки матки в оценке эффективности проводимого лечения цервикальных плоскоклеточных изменений высокой степени – 94%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное, адекватное и радикальное лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки является одним из приоритетных вопросов в профилактике рака, поскольку на сегодняшний день доказана стабильность и длительность цервикального канцерогенеза и имеется возможность проведения скрининга. Многообразие принципов ведения цервикальной патологии сводится к минимизации вероятности прогрессирования патологических изменений в цервикальный рак и одновременно к снижению количества необоснованных лечебно-диагностических манипуляций у женщин фертильного возраста, особенно без реализации репродуктивного запроса.

Наши исследования выявили, что электроимпедансная томография шейки матки может быть использована в качестве метода контроля за эффективностью проводимого лечения, что является хорошим дополнением к существующим традиционным методам диагностики. За последние десятилетия подход к ведению патологии шейки матки претерпел существенные изменения. Есть четкое понимание природы ВПЧ-инфекции и ее связи с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и раком шейки матки. Все это привело к созданию руководящих принципов скрининга, наблюдению и рациональ-

**Таблица 6. Показатели средней электропроводности шейки матки в норме, при HSIL и при динамическом наблюдении через 6 и 12 мес. после лечения у женщин разных возрастных групп в 1-й и 2-й фазе МЦ. 1-й уровень сканирования (M ± SD)**

		До 30 лет $n_1=33, n_2=33,$ $n_3=14, n_4=14,$ $n_5=14, n_6=14,$ $n_7=14, n_8=14$	После 30 лет $n_1=30, n_2=30,$ $n_3=15, n_4=15,$ $n_5=15, n_6=15,$ $n_7=13, n_8=13$	
Норма	1-я фаза МЦ	1	$0,92 \pm 0,06$	$0,95 \pm 0,03$
	2-я фаза МЦ	2	$0,95 \pm 0,06$	$0,99 \pm 0,06$
HSIL	1-я фаза МЦ	3	$0,96 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,07$
	2-я фаза МЦ	4	$0,99 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,08$
Через 6 мес. после лечения	1-я фаза МЦ	5	$0,91 \pm 0,04$	$0,94 \pm 0,03$
	2-я фаза МЦ	6	$0,94 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,04$
Через 12 мес. после лечения	1-я фаза МЦ	7	$0,92 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,03$
	2-я фаза МЦ	8	$0,95 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,04$
			$n_1-n_3 < 0,01$ $n_1-n_5 > 0,05$ $n_1-n_7 > 0,05$ $n_2-n_4 < 0,05$ $n_2-n_6 > 0,05$ $n_2-n_8 > 0,05$ $n_3-n_5 < 0,01$ $n_3-n_7 < 0,01$ $n_4-n_6 > 0,05$ $n_4-n_8 > 0,05$ $n_5-n_7 > 0,05$ $n_6-n_8 > 0,05$	$n_1-n_3 < 0,01$ $n_1-n_5 > 0,05$ $n_1-n_7 > 0,05$ $n_2-n_4 < 0,01$ $n_2-n_6 > 0,05$ $n_2-n_8 > 0,05$ $n_3-n_5 < 0,01$ $n_3-n_7 < 0,01$ $n_4-n_6 > 0,05$ $n_4-n_8 > 0,05$ $n_5-n_7 > 0,05$ $n_6-n_8 > 0,05$

ному ведению женщин с этой патологией [1, 5, 14]. Главная задача динамического наблюдения за пациентом – адекватный контроль за эффективностью лечения. В случае цервикальной патологии – это контроль за течением патологического процесса в виде выжидательной

тактики при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях легкой степени и активная тактика при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях высокой степени. При выборе любого варианта – постоянный мониторинг с использованием ко-теста, расширенной кольпоскопии, определения онкомаркеров. Наше исследование подтвердило надежность традиционных методов диагностики заболеваний шейки матки при динамическом наблюдении за женщинами после проведенного лечения и выявило возможности метода электроимпедансной томографии шейки матки в качестве как метода контроля, так и метода, который может использоваться в спорных клинических ситуациях (при расхождении цитологического и кольпоскопического заключений, при ложноположительных результатах мазков на онкоцитологию, неадекватной кольпоскопической картине и др.).



**Своевременное, адекватное и радикальное лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки является одним из приоритетных вопросов в профилактике рака, поскольку на сегодняшний день доказана стадийность и длительность цервикального канцерогенеза и имеется возможность проведения скрининга**

#### ЛИТЕРАТУРА

- Сметник В.П., Юренева С.В., Ермакова Е.И. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Диагностика и лечение (проект клинического протокола). *Климактерий*, 2015. 1: 3-18.
- Туйкин Т.С., Корженевский А.В., Черепенин В.А. и др. Гинекологический импедансный томограф. Сборник материалов III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». М., 2010. 4.
- Оламова А.О., Коган Е.А., Ежова Л.С. и др. Диагностическая информативность множественной биопсии шейки матки. Материалы Всероссийского Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы», тезисы докладов. М., 2011. С. 291-292.
- Троханова О.В., Чижова Ю.А., Охалкин М.Б. и др. Использование электроимпедансной томографии в гинекологии: первые результаты. Сборник материалов III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». М., 2010. 4.
- Короленкова Л.И. Клинические и молекулярно-генетические основы предрака и ранних форм рака шейки матки: автореф. ... дис. д-ра. мед. наук. М.: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН, 2012. – 50 с.
- Лакомкин А.И., Мягков И.Ф. Электрофизиология. М.: Высшая школа, 1977. 232 с.
- Маршетта Ж., Декамп Ф. Кольпоскопия. Метод и диагностика. под общ. ред. проф. В.Н. Прилпской. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 200 с.
- Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / под ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилпской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 192 с.
- Роговская С.И., Лопатина Т.В., Оламова А.О. Физиохирургические методы диагностики и лечения патологии шейки матки. *Жіночий Лікар*, 2010. 4: 48-52.
- Троханова О.В., Чижова Ю.А., Охалкин М.Б. Возможности электроимпедансной томографии для диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний шейки матки. *Хирург*, 2012. 5: 42-46.
- Физика визуализации изображений в медицине / под ред. С. Уэбба. М.: Мир, 1991. С. 105-216.
- Хачатрян А.П. Клинико-патфизиологические аспекты электроимпедансометрии: дис. ... док. мед. наук в форме научного доклада. Томск, 1992. 51 с.
- Шабалова И.П., Кососян К.Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. М. Тверь: Триада, 2010. 232 с.
- Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: StatusPraesens, 2014. 832 с.
- Торнуйев Ю.В., Хачатрян Р.Г., Хачатрян А.П. и др. Электрический импеданс биологических тканей. М., 1990. 64 с.
- De Villiers TJ, Pines A, Panay N et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *J. Climacteric*, 2013. 16: 316-337.
- Jonathan R. Carter, Zongqun Ding and Barbara R. Rose. HPV infection and cervical disease: A review. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2011. 51: 103-108.
- Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C et al. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl. Cancer Inst.*, 2010. 102: 1478-88.
- Korjnevsky A, Cherepenin V, Trokhanova O et al. Gynecologic electrical impedance tomography. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 2010. 224. 012070, <http://iopscience.iop.org/1742-6596/224/1/012070>.
- McAllum B, Sykes PH, Sadler L et al. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old. *Am. J Obstet. Gynecol.*, 2011. 205: 478. e 471-7.
- Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet. Gynecol.*, 2010. 116: 1373-1380.
- Position Statement Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *J. Menopause*, 2013. 20(9): 888-902.
- Philip E Castle, Julia C Gage, Cosette M Wheeler, and Mark Schiffman. The Clinical Meaning of a Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 1 Biopsy. *Obstet Gynecol*, 2011. 118: 1222-1229.
- Ramesh G, Sudha R, Jayashree AK et al. Colposcopic Evaluation of Unhealthy Cervix. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2012. 6(6): 1026-1028.
- Reilly R, Paranjothy S, Beer H et al. Birth outcomes following treatment for precancerous changes to the cervix: a population-based record linkage study. *BJOG*, 2012. 119: 236-244.
- Rimel BJ, Aaron F, Jamie Erwin. Cervicovaginal cytology in the detection of recurrence after cervical cancer treatment. *Obstet. Gynecol.*, 2011. 118: 548-53.
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 2010. 11: 249-257.
- Shravya Govindappgari, Maria B. Schiavone and Jason D. Wright. Cervical Neoplasia. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2011. 54, 4: 528-536.
- Silfverdal L, Kemetti L, Spare'n P et al. Risk of invasive cervical cancer in relation to clinical investigation and treatment after abnormal cytology: a population-based case-control study. *Int. J Cancer*, 2011. 129: 1450-1458.
- Trokhanova OV, Chijova YA, Okhapkin MB et al. Possibilities of electrical impedance tomography in gynecology. Proceedings of 15th International Conference on Electrical Bioimpedance and 14th Conference on Electrical Impedance Tomography. Germany. 2013. P. 37.

# СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВАРЕНИКЛИНА И КОГНИТИВНО- ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

## МЕТОДОМ ТЕЛЕФОННОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ В ОТКАЗЕ ОТ ТАБАКОКУРЕНИЯ

Цель исследования – изучить эффективность отказа от курения у лиц, получающих варениклин и когнитивно-поведенческую терапию, осуществляемую посредством телефонных консультаций в удобное и необходимое для пациента время. Всего было проанализировано 100 случаев применения варениклина у лиц, получивших дополнительно месячное телефонное консультативное сопровождение при отказе от табакокурения. Были выделены 2 группы абонентов: лица, успешно отказавшиеся от табакокурения и не курившие 6 и более месяцев (1-я группа); курящие, которые не смогли отказаться от табакокурения (2-я группа).

**Результаты и обсуждение.** Применение варениклина в сочетании с когнитивно-поведенческой терапией в течение первого месяца отказа позволило отказаться от табакокурения без выраженных симптомов отмены в 82% случаев. Длительное 6-месячное воздержание было отмечено в 57% случаев. Полученные результаты позволяют рекомендовать врачам направлять пациентов, получающих лечение табачной зависимости, в Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака для проведения когнитивно-поведенческой терапии посредством бесплатных телефонных консультаций.

### Ключевые слова:

отказ от табакокурения

варениклин

когнитивно-поведенческая терапия

телефонное сопровождение

Большинство курящих людей знают о пагубном воздействии потребления табачного дыма и хотели бы отказаться от табакокурения (ТК) [1, 2]. В частности, Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS, 2009) в Российской Федерации показал, что более 60% постоянных курильщиков хотели бы бросить курить [2]. Но многим курящим людям не удается эффективно (на срок от 6 мес. и более) отказаться от ТК, поскольку пристрастие к ТК обусловлено наличием в составе табачного дыма никотина, обладающего способностью формировать стойкую зависимость. При попадании табачного дыма в организм никотин стимулирует никотиновые холинорецепторы (nAChR) дофаминовых нейронов, расположенные в вентральной покрышечной области среднего мозга. Этот эффект никотина длится недолго и быстро сменяется десенситизацией nAChR; дальнейшее высвобождение дофамина во многом опосредуется влиянием никотина на глутамат – и ГАМК-эргическую синаптическую трансмиссию в прилежащем ядре [3]. Указанные анатомические области мозга относятся к системе вознаграждения, регулярная стимуляция

которой никотином имеет мотивационное значение и формирует желание повторного употребления. Описанные механизмы схожи с эффектами амфетаминов и кокаина и считаются характерной чертой развития зависимости [4]. Существенное влияние на пристрастие к табакокурению оказывают и генетические факторы, определяющие особенности метаболизма никотина [5]. В результате при отказе от ТК развивается синдром отмены, проявляющийся сильным желанием курить, раздражительностью, могут возникать агрессивность, снижение концентрации внимания, головные боли.

**Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS, 2009) в Российской Федерации показал, что более 60% постоянных курильщиков хотели бы бросить курить**

Среди лекарственных препаратов, разрешенных к применению в Российской Федерации, следует выделить несколько групп: никотин-содержащие средства, частичные агонисты никотиновых холинорецепторов, антидепрессанты и симптоматические средства, купирующие отдельные симптомы отмены. Согласно данным метаанализов [6], наибольшей эффективностью обладает варениклин, который является агонистом ацетилхолинэргических рецепторов, блокирует их от присоединения никотина, тем самым снижая зависимость к нему, одновременно

стимулируя освобождение дофамина для снижения выраженности синдрома отмены.

**Цель исследования** – изучить эффективность отказа от курения у лиц, получающих варениклин и когнитивно-поведенческую терапию, осуществляемую посредством телефонных консультаций в удобное и необходимое для пациента время.

**В 98% курящие пытались отказаться от ТК, при этом в 90% случаев предпринимали попытки к отказу от ТК неоднократно. Срок воздержания составлял от нескольких часов до 5 лет. В 75% случаев курящие отметили выраженный синдром отмены**

## МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ

Всего было проанализировано 100 случаев применения варениклина у лиц, получивших дополнительно месячное телефонное консультативное сопровождение при отказе от ТК. Месячное сопровождение оказывалось специалистами горячей линии (8 800 200-02-00) помощи в отказе от табака (Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака, организованный Министерством здравоохранения Российской Федерации приказом №261 [7]). Когнитивно-поведенческая терапия включала несколько сеансов: консультации по подготовке ко дню отказа от ТК, в день отказа, на 3, 7, 14, 30-й дни, а также на 3-й мес. (при окончании курса лечения) и 6-й мес. (для оценки эффективности отказа от ТК). Всем абонентам проводилось тестирование для определения степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема), мотивации к отказу от ТК, медико-социальных факторов. Были выделены 2 группы абонентов: лица, успешно отказавшиеся от ТК и не курившие 6 и более месяцев (1-я группа); курящие, которые не смогли отказаться от ТК (2-я группа).

Всего были проанализированы результаты лечения и консультирования 54 мужчин и 46 женщин в возрасте от 22 до 66 лет. Пациенты использовали варениклин по инструкции, указанной производителем. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов, использовавших варениклин, было 54 мужчины (54%) и 46 женщин (46%) в возрасте от 22 до 66 лет, средний возраст составил  $40,71 \pm 1,2$  года: в возрасте 23–35 лет – 41%; 36–55 лет – 43%; старше 55 лет – 16%. 52% курящих имели высшее и незаконченное высшее образование, 28% – среднее специальное и 20% – среднее образование. Большинство пациентов состояли в браке – 59%.

В *таблице 1* представлены данные о заболеваниях в анамнезе опрашиваемых лиц.

Как видно из *таблицы 1*, 26% курящих не имели диагностированных хронических заболеваний. Группу без

**Таблица 1. Хронические заболевания, которые были указаны абонентами**

Виды заболеваний	Частота встречаемости
Органов дыхания	34%
Сердечно-сосудистой системы	15%
Органов пищеварения	22%
Неврологические	5,0%
Другие хронические заболевания	20%
Отсутствие хронических заболеваний	26%

диагностированных хронических заболеваний составили 26 курящих в возрасте от 25 до 45 лет: 17 мужчин и 9 женщин, выкуривающих от 10 до 50 сигарет в день в течение 5–30 лет.

Среди остальных абонентов наиболее часто встречались заболевания органов дыхания, пищеварения и сердечно-сосудистые заболевания (*табл. 1*).

В среднем курящие выкуривали по 25 сигарет в день ( $24,75 \pm 1,08$ ): от 10 до 20 штук – 62%; от 21 до 30 штук – 19%, более 30 штук – 19%. Длительность ТК составила  $23,2 \pm 1,1$  года. Степень никотиновой зависимости (НЗ) в среднем равнялась  $6,48 \pm 0,19$  балла. Низкая степень НЗ регистрировалась в 13% случаев; средняя – в 14%, высокая степень – в 73%.

Первые попытки курения были сделаны в среднем в  $15,1 \pm 0,9$  года (в 13,4 года у мужчин и в 15,8 года у женщин), при этом доля лиц, имеющих первый опыт ТК до 11 лет, составила 7%. Возраст регулярного (ежедневного) ТК был  $17,9 \pm 0,8$  года. Мужчины имели первую попытку ТК и начинали курить раньше, чем женщины: возраст регулярного ТК был  $16,7 \pm 1,1$  и  $19,0 \pm 1,6$  года соответственно.

В 98% курящие пытались отказаться от ТК, при этом в 90% случаев предпринимали попытки к отказу от ТК неоднократно. Срок воздержания составлял от нескольких часов до 5 лет. В 75% случаев курящие отметили выраженный синдром отмены.

Направление на получение бесплатной консультативной телефонной помощи в отказе от ТК курящие получали от врачей, назначивших лечение варениклином.

При обращении в Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака (КТЦ) абоненту проводилась диагностика НЗ по тесту Фагерстрема, оценка мотивации к отказу от ТК. С курящим абонентом проводилась когнитивно-поведенческая терапия в течение первого месяца отказа от ТК, направленная на повышение/укрепление мотивации к отказу от курения, управление желанием закурить, отрицательными эмоциями; на купирование синдрома отмены, профилактику рецидивов курения. Специалисты КТЦ отвечали на вопросы абонентов, связанные с приемом варениклина (частота приема, эффективность действия препарата, частота проявлений нежелательных побочных эффектов). Абоненты могли звонить в КТЦ по возникшим вопросам и/или при остром желании закурить. В среднем один курящий пациент при оказании месячной поддержки в отказе от ТК получил  $6,5 \pm 0,7$  консультации (от 6 до 10 консультаций).

Среди позвонивших абонентов однозначно хотели бросить курить и готовы были это сделать в этот же день 50% (высокая степень мотивации к отказу от ТК), половина респондентов приняла решение об отказе после консультации/консультаций специалистов КТЦ (средняя степень мотивации к отказу от ТК).

Большинство абонентов отказалась от курения на 8–12-й дни (63%), в срок от 13 до 18 дней – 14%, на 20–30-й дни – 5%. Динамика отказа от ТК в зависимости от дней приема препарата показана на *рисунке 1*.

**Среди позвонивших абонентов однозначно хотели бросить курить и готовы были это сделать в этот же день 50% (высокая степень мотивации к отказу от ТК), половина респондентов приняла решение об отказе после консультации/консультаций специалистов КТЦ (средняя степень мотивации к отказу от ТК)**

Как видно из *рисунка 1*, прием препарата способствовал отказу от ТК в 82% случаев.

Не отметили выраженного действия препарата (не снижали на фоне его приема число выкуриваемых в день сигарет) 15 человек (15%), 3 человека прекратили прием из-за неприятных ощущений (1 пациент полагал, что у него возникла аллергическая реакция на препарат, 1 – из-за сонливости, 1 – из-за общего плохого самочувствия).

Через 30 дней оставались некурящими 76%, при этом 6 человек, отказавшись на фоне приема варениклина от ТК, на 14–16-й дни перестали принимать препарат и закурили из-за возникших у них стрессовых ситуаций. Результаты исследований свидетельствуют о значении в возникновении рецидивов потребления психоактивных веществ таких поведенческих факторов, как неспособность произвольно регулировать деятельность в провоцирующих ситуациях, нарушение способности регулировать негативные эмоциональные состояния, повышенный уровень тревоги и депрессии [8–10], что требует более углубленного проведения когнитивно-поведенческой терапии у таких пациентов и изменения установок в отношении ТК как фактора, помогающего преодолеть стресс у населения.

Через 3 мес. (после окончания курса лечения) не курили 68 пациентов, через 6 мес. – 57 пациентов из 100 (57%), 95%CI = 47,3–66,9%. У большинства закуривших рецидив ТК произошел из-за стресса (11 человек) после окончания курса лечения варениклином (*рис. 2*).

В работе было проведено сравнение статуса курения лиц, успешно отказавшихся от ТК и не куривших не менее чем 6 мес. (1-я группа) и продолжающих курить (2-я группа: лица, которые не смогли отказаться от ТК) (*табл. 2*).

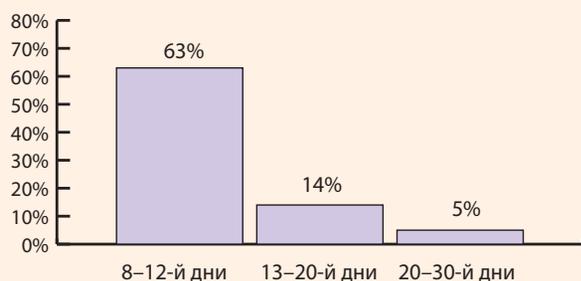
Возраст абонентов, длительность ТК, число выкуриваемых в день сигарет и степень никотиновой зависимости в среднем по группам значимо не различались, однако среди курящих, которые не смогли отказаться от ТК, было больше лиц с высокой степенью никотиновой зависимости.

По-видимому, при высокой степени никотиновой зависимости не всегда достаточно только одного лекарственного препарата (в частности, варениклина), а необходимо дополнительное назначение лекарственных препаратов, стабилизирующих эмоциональный фон, повышающих работоспособность или снижающих раздражительность, а также направление таких пациентов к врачам специалистам для лечения зависимости.

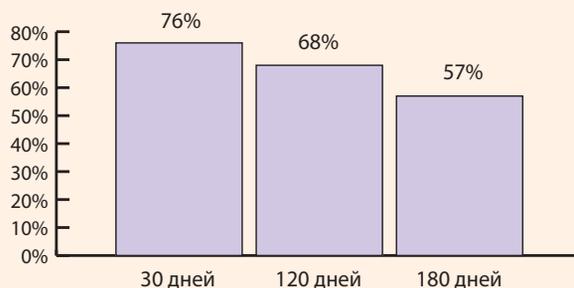
**Результаты исследований свидетельствуют о значении в возникновении рецидивов потребления психоактивных веществ таких поведенческих факторов, как неспособность произвольно регулировать деятельность в провоцирующих ситуациях, нарушение способности регулировать негативные эмоциональные состояния, повышенный уровень тревоги и депрессии**

Во всех группах преобладали респонденты, состоящие в браке: в 1-й группе – 61%, в 2-й группе – 55%, однако в группе курящих, которые не смогли отказаться от ТК, чаще встречались курящие члены семьи: 35% в 1-й группе и 50% в 2-й группе ( $p = 0,011$ ). Во 2-й группе было значительно больше женщин, чем в 1-й (72 и 42% соответственно), при этом подавляющее большинство жен-

**Рисунок 1. Динамика отказа от ТК в зависимости от дней приема варениклина**



**Рисунок 2. Динамика статуса курения в различные сроки после начала лечения варениклином**



щин имели курящего супруга. В целом процент лиц, имеющих 6-месячное воздержание от ТК после проведения курса лечения, было одинаковым как среди мужчин, так и среди женщин: 55,6 и 58,7% соответственно. Поэтому можно сделать вывод о том, что значительно хуже отказывались от ТК респонденты, имеющие курящего члена семьи.

Таким образом, эффективность отказа от ТК при сочетании применении варениклина и когнитивно-поведенческой терапии (методом телефонного консультирования) через 6 мес. составила 57%, при этом на фоне приема варениклина отказались от ТК на различные сроки 82% лиц, получивших лечение.

В целом сочетанное использование лекарственной и когнитивно-поведенческой терапии методом телефонного консультирования позволяет добиться более высоких результатов долгосрочного отказа, чем только медикаментозное лечение [6] или только проведение когнитивно-

поведенческой терапии [11]. Проведенные ранее исследования эффективности только телефонного консультирования показали, что оказание месячной телефонной поддержки приводит к месячному воздержанию от табака в 34,8% случаев, через 6 мес. остаются некурящими 22,8% респондентов: RR = 2,38 (95%CI = 1,67 – 3,68).

**Применение варениклина в сочетании с проведением когнитивно-поведенческой терапии в течение первого месяца воздержания позволило отказаться от табакокурения без выраженных симптомов отмены в 82% случаев**

## ВЫВОДЫ

Сочетание лекарственной и когнитивно-поведенческой терапии является наиболее эффективным методом помощи при отказе от табакокурения. В частности, лечение варениклином и консультативная телефонная поддержка специалистами по оказанию помощи в отказе от табакокурения и приводят к длительному воздержанию в 57% случаев.

Применение варениклина в сочетании с проведением когнитивно-поведенческой терапии в течение первого месяца воздержания позволило отказаться от табакокурения без выраженных симптомов отмены в 82% случаев.

Полученные результаты позволяют рекомендовать врачам направлять пациентов, получающих лечение табачной зависимости, в Консультативный телефонный центр помощи в отказе от потребления табака для проведения когнитивно-поведенческой терапии посредством бесплатных телефонных консультаций.



**Таблица 2. Показатели статуса курения в группах с разной эффективностью отказа от табакокурения**

Показатель	1-я группа П = 57	2-я группа П = 18	Достоверность различий
Возраст, лет	42,2 ± 1,6	38,4 ± 1,5	p > 0,05
Пол, мужчины/женщины	33/24	5/13	p < 0,05
Длительность табакокурения, лет	23,8 ± 1,6	23,7 ± 3,2	p > 0,05
Число сигарет, выкуриваемых за день, шт.	25,7 ± 1,4	19,7 ± 2,6	p > 0,05
Никотиновая зависимость, баллы	6,3 ± 0,3	6,7 ± 0,3	>0,05
Частота высокой степени НЗ, %	70,0	81,0	p < 0,05

## ЛИТЕРАТУРА

1. Суховская О.А. Помощь при отказе от курения. *Доктор.ру.*, 2010. 6(57): 41-44.
2. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака (GATS), Российская Федерация, 2009 г.
3. Pidoplichko VI1, Noguchi J, Areola OO, Liang Y, Peterson J, Zhang T, Dani JA. Nicotinic cholinergic synaptic mechanisms in the ventral tegmental area contribute to nicotine addiction. *Learn Mem.* 2004. 11(1): 60-9.
4. West R, Zatonski W, Przewozniak K, Jarvis MJ. Can we trust national smoking prevalence figures? Discrepancies between biochemically assessed and self-reported smoking rates in three countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007. 16(4): 820-2.
5. Brunzell DH, Stafford AM, Dixon CI. Nicotinic receptor contributions to smoking: insights from human studies and animal models. *Curr Addict Rep.*, 2015. 2(1): 33-46.
6. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.
7. Яблонский П.К., Суховская О.А., Смирнова М.А. Возможности оказания консультативной телефонной помощи при отказе от табакокурения в Российской Федерации. *Медальянс*, 2013. 2: 63-69.
8. Robinson TE1, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol.* 2003. 54: 25-53.
9. Witkiewitz K1, Marlatt GA. Relapse prevention for alcohol and drug problems: that was Zen, this is Tao. *Am Psychol.* 2004. 59(4): 224-35.
10. Куликов В.Д., Титова О.Н., Суховская О.А., Козырев А.Г. Анализ эффективности отказа от курения больных с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия депрессивных симптомов. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*, 2013. 2: 18-21.
11. Яблонский П.К., Суховская О.А. Организация консультативной телефонной помощи при отказе от табакокурения в Российской Федерации. *Здравоохранение Российской Федерации*, 2014. 1: 30-33.

- **Не содержит никотин** – вещество, формирующее зависимость¹
- Обладает **уникальным двойным действием**: ослабляет «симптомы отмены» никотина и снижает удовольствие от курения¹
- Имеет высокие показатели **эффективности и безопасности**, в том числе разрешен к применению у пациентов с сердечно-сосудистой и легочной патологией²-⁵ и у пациентов старше 65 лет¹



**2**  
НЕДЕЛИ

**1-й этап**

Упаковка – «СТАРТ»  
11 таблеток x 0,5 мг  
14 таблеток x 1 мг



**8**  
НЕДЕЛЬ

**2-й этап**

Упаковка –  
«ПРОДОЛЖЕНИЕ»  
112 таблеток x 1 мг



**2**  
НЕДЕЛИ

**3-й этап**

Упаковка –  
«ЗАВЕРШЕНИЕ»  
28 таблеток x 1 мг

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ

# ЧАМПИКС®

ДОСТИГАЕТ

# 88%

при соблюдении  
полного курса приема⁶

#### КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЧАМПИКС®

**Торговое название:** Чампикс®, **Международное непатентованное название:** варениклин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** никотиновая зависимость у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, терминальная стадия почечной недостаточности. **Способ применения и дозы:** вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляются дополнительная консультативная помощь и поддержка. Рекомендуемая доза препарата составляет 1 мг два раза в сутки с титрацией дозы по следующей схеме: 1-3 день – 0,5 мг один раз в сутки, 4-7 дни – 0,5 мг два раза в сутки, с 8-го дня – 1 мг два раза в сутки. **Побочные эффекты:** у пациентов, получавших варениклин в рекомендуемой дозе 1 мг два раза в сутки после начального титрования, чаще всего встречалась тошнота (28,6%). Она в большинстве случаев появлялась в начале лечения, была легко или умеренно выраженной и редко требовала прекращения терапии. **Особые указания:** отмена Чампикс® после завершения лечения у 3% пациентов сопровождалась повышением раздражительности, тягой к курению, депрессией и/или бессонницей. Пациентов следует предупредить о таких осложнениях и обсудить возможность снижения дозы. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту. **Более подробную информацию** см. в Инструкции по медицинскому применению препарата Чампикс® (Инструкция одобрена Росздравнадзором 18.06.2009, с изменениями от 03.04.13, 02.08.13 и 05.03.14).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Чампикс®, одобрена Росздравнадзором от 18.06.2009 с изменениями от 03.04.2013, 02.08.2013 и 05.03.2014. 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009: 1-9. 3. Thomas KH et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 350 h1109 doi: 10.1136/bmj.h1109. 4. Rigotti NA et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29–31, 2009; Orlando, FL, USA. 5. Tashkin DP et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest. 2011 Mar; 139(3): 591-9. 6. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009: 1-9.

Р.С. КОЗЛОВ, д.м.н., профессор, А.В. ГОЛУБ, к.м.н.  
 Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России

# РЕСПИРАТОРНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ

## В АМБУЛАТОРНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Совершенствование фторхинолонов (ФХ) привело к созданию т. н. «респираторного» поколения, отличающегося от предшественников наличием более высокой клинически значимой активности в отношении грамположительных возбудителей актуальных инфекций человека. Широкий антибактериальный спектр, устойчивость к некоторым факторам резистентности патогенов и отсутствие механизмов формирования перекрестной устойчивости, наряду с уникальными фармакокинетическими характеристиками, сделали возможным применение таких ФХ при достаточно широком круге заболеваний, в т. ч. и в амбулаторной клинической практике в качестве препаратов выбора. В обзоре представлены результаты эпидемиологических наблюдений и качественных клинических исследований, демонстрирующих эффективность левофлоксацина в терапии инфекций дыхательных путей (ИДП), мочевых путей (ИМП), кожи и мягких тканей (ИКМТ).

**Ключевые слова:**  
 фторхинолоны  
 левофлоксацин

### ВВЕДЕНИЕ

ФХ являются одним из важнейших классов антимикробных препаратов (АМП), чрезвычайно востребованных в современной клинической практике. Эволюция их поколений сопровождалась закономерным расширением спектра активности в отношении некоторых грамположительных возбудителей (важнейшим из которых является *S. pneumoniae*), что позволило с успехом использовать такие препараты для терапии инфекций дыхательных путей и легло в основу названия нового поколения т. н. «респираторных» ФХ. Изначально узковостребованные для терапии грамотрицательных инфекций, ФХ стали активно использовать для терапии ИДП и ИКМТ в качестве монотерапии.

Одним из наиболее изученных, ставшим уже классическим представителем респираторных ФХ, является левофлоксацин, спектр активности которого включает многих грамположительных, грамотрицательных и некоторых «атипичных» внутриклеточных возбудителей. Результаты качественных клинических исследований демонстрируют его высокую эффективность в терапии ряда актуальных инфекций, а уникальные фармакокинетические характеристики, заключающиеся в практически полной биодоступности и относительно длительном периоде полувыведения ( $T_{1/2}$ ), позволяют проводить экономически более выгодную пероральную или ступенчатую терапию. Возможность однократного приема препарата также обуславливает высокую комплаентность пациентов.

Отсутствие механизмов развития перекрестной устойчивости с другими классами АМП делает возможным применение респираторных ФХ для терапии инфекций, вызванных некоторыми резистентными возбудителями,

например ИДП, вызванных пневмококками, резистентными к пенициллинам и макролидам, или ИМП, вызванных резистентными к бета-лактамам энтеробактериями. Важным фактором является и хороший профиль безопасности респираторных ФХ (обусловленный низким уровнем метаболизма), что делает возможным их применение у широкой группы пациентов, в т. ч. с наличием сопутствующих заболеваний. Далее рассмотрим примеры показаний к использованию и обсудим эффективность левофлоксацина при инфекционных заболеваниях человека.

**Одним из наиболее изученных, ставшим уже классическим представителем респираторных ФХ является левофлоксацин, спектр активности которого включает многих грамположительных, грамотрицательных и некоторых «атипичных» внутриклеточных возбудителей**

### ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Несмотря на известную анатомическую и этиологическую общность инфекционной патологии дыхательных путей, спектр возбудителей последних имеет определенные различия и особенности, исключающие возможность обобщенного подхода к вопросу выбора антибактериальной терапии (АБТ). Высокая социальная значимость респираторных инфекций, обусловленная их повсеместной распространенностью, частотой и тяжестью, предъявляет высокие требования к эффективности и безопасности АМП, назначаемых при риносинусите, внебольничной пневмонии (ВП) и инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Принимая во внимание риски хронизации и нередко высокую возможность развития серьезных орбитальных и внутричерепных осложнений острого риносинусита, особенно актуальным становится вопрос об адекватной стартовой

терапии данного заболевания [1]. Согласно данным, полученным НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» и Научно-методическим центром по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России в многоцентровом исследовании SSSR, к наиболее частым возбудителям острого риносинусита относятся *S. pneumoniae*, *H. influenzae*,  $\beta$ -гемолитические стрептококки не группы А, *S. pyogenes*, а также *S. aureus*. Частота их выделения из максиллярного синуса у взрослых пациентов составила 47,0, 23,8, 12,9, 4,8 и 4,8% соответственно (суммарно – 93,3%). Указанные микроорганизмы наиболее часто выявляли в монокультуре, а также в относительно редких ассоциациях [2].

Нами была определена чувствительность к антибиотикам пневмококков и гемофил как наиболее частых (70,8%) возбудителей риносинусита. Общей тенденцией являлось сохранение сравнительно высокой *in vitro* активности аминопенициллинов (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат), макролидов (klarитромицин, азитромицин) и респираторных ФХ (левофлоксацина) в отношении пневмококков. На фоне практически 100%-ной чувствительности к вышеуказанным препаратам *S. pneumoniae* продемонстрировал резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу на уровне 28,2 и 41,6% соответственно. Следует отметить, что, независимо от устойчивости к другим классам препаратов, респираторные ФХ были активны по отношению к пневмококкам в 100% случаев.

Картина чувствительности *H. influenzae* к АМП оказалась не столь благоприятна. Так, резистентность к амоксициллину, вследствие возможной продукции микроорганизмом бета-лактамаз, составила 9,0%. Высокую активность в отношении гемофильной палочки продемонстрировали ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат), современные макролиды (азитромицин), а также респираторные ФХ (левофлоксацин), причем активность последних вновь составила 100%. Устойчивость гемофильной палочки к ко-тримоксазолу достигла уровня 25,4%.

По данным систематического обзора и метаанализа, эффективность всех респираторных ФХ в лечении риносинусита примерно одинакова между собой и препаратами сравнения (цефуроксимом, klarитромицином, амоксициллином/клавуланатом), последнее обусловлено, прежде всего, дизайном исследований, направленных на демонстрацию эквивалентности. Клиническая эффективность левофлоксацина в терапии риносинусита закономерно высока и достигает, по некоторым данным, 92,7% [3–6].

Ежегодное число пациентов с ВП в России превышает 1,5 млн человек, а смертность от этого инфекционного заболевания в 2003 г. составила 31,0 на 100 тыс. населения, причем наибольшие ее показатели регистрируются у мужчин трудоспособного воз-

раста [7, 8]. Несомненным лидером в этиологической структуре ВП следует считать *S. pneumoniae*, на долю которого приходится 30–50% всех случаев заболевания. Существенное значение имеют у лиц моложе 60 лет без сопутствующей патологии также «атипичные» возбудители (хламидии, микоплазмы и легионеллы), суммарно являющиеся этиологически значимыми в 8–30% случаев. У амбулаторных пациентов старше 60 лет и/или имеющих сопутствующую патологию существенную роль могут играть *H. influenzae*, *S. aureus* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. Последний круг возбудителей характерен и для пациентов с пневмонией нетяжелого течения, госпитализированных в отделения общего профиля. Тяжелое течение ВП, наряду с другими патогенами, могут обуславливать легионеллы или синегнойная палочка [9].

**Ежегодное число пациентов с ВП в России превышает 1,5 млн человек, а смертность от этого инфекционного заболевания в 2003 г. составила 31,0 на 100 тыс. населения, причем наибольшие ее показатели регистрируются у мужчин трудоспособного возраста**

В 1999–2009 гг. установленная нами в исследовании ПегАС устойчивость пневмококков в России к пенициллину составляла 8,1–14,5% при сравнительно высокой активности аминопенициллинов. В последнем периоде исследования (2006–2009 гг.) показатель резистентности *S. pneumoniae* к макролидам незначительно превысил 7% для современных макролидов (азитромицин и др.). В целом динамика резистентности пневмококков к пенициллинам и макролидам в России представляется медленно прогрессирующей с некоторым «скачком» роста устойчивости в недавнем периоде исследования [10, 11]. Интересно, что наибольшая частота выделения нечувствительных к макролидам штаммов была отмечена в Центральном федеральном округе. Практически все выделенные за 10 лет исследования пневмококки (99,9–100%), в т. ч. и полирезистентные штаммы (только в период 2006–2009 гг. 133 штамма – 17,9%), были чувствительны к респираторным ФХ (левофлоксацину).

**Таблица. Результаты определения чувствительности *S. pneumoniae* в России в 1999–2009 гг. (данные получены в исследовании ПегАС I-III)**

Антибиотик	Период исследования (n = количество штаммов)		
	ПегАС I, 1999–2003 гг. (n = 791) Ч, %	ПегАС II, 2004–2005 гг. (n = 913) Ч, %	ПегАС III, 2006–2009 гг. (n = 715) Ч, %
Пенициллин	90,3	91,9	88,8
Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	99,9	99,7	99,6
Азитромицин	91,9	93,6	92,7
Кларитромицин	92,0	93,6	92,7
Левофлоксацин	100	99,9	100
Ко-тримоксазол	68,3	59,2	61,0
Тетрациклин	72,7	70,4	75,4

На таком фоне резистентность возбудителя к тетрациклину и ко-тримоксазолу, составлявшая в разные годы исследования до 29,6 и 41,4% соответственно, является несомненно более значимой и обоснованно лимитирующей объем использования этих препаратов (табл.).

Необходимо отметить, что единственным классом АМП, перекрывающим всех значимых возбудителей ВП у любой категории пациентов (амбулаторной и госпитализированной), являются как раз респираторные ФХ (левофлоксацин, моксифлоксацин), обладающие высокой активностью по отношению к классическим и «атипичным» возбудителям заболевания, вне зависимости от наличия или отсутствия устойчивости к другим классам препаратов.

**Практически все выделенные за 10 лет исследования пневмококки (99,9–100%), в т. ч. и полирезистентные штаммы (только в период 2006–2009 гг. 133 штамма – 17,9%), были чувствительны к респираторным ФХ (левофлоксацину)**

Активность респираторных ФХ, в т. ч. и левофлоксацина, по отношению к пневмококкам, резистентным к пенициллинам и макролидам, бета-лактамазопродуцирующей гемофильной палочке и «атипичным» внутриклеточным патогенам не раз была продемонстрирована и в зарубежных *in vitro*-исследованиях [12–14]. Особый интерес представляют данные, свидетельствующие о способности левофлоксацина, наряду с некоторыми другими респираторными ФХ, сохранять активность по отношению к *H. influenzae*, находящейся в биопленке, независимо от толщины последней [15, 16].

Высокая эффективность респираторных ФХ (равная, по данным метаанализа, для левофлоксацина и моксифлоксацина соответственно 94,0 и 93,9%) была показана для терапии ВП в амбулаторных условиях и в стационаре [3].

ХОБЛ является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности в мире, общий экономический ущерб от которой измеряется колоссальными даже для бюджета развитых государств суммами. Известно, что обострения ХОБЛ служат основной причиной обращений таких пациентов за медицинской помощью, а инфекционная природа обострений, требующая проведения АБТ, наблюдается в 75–80% случаев [17, 18].

Этиологическая структура инфекционных обострений ХОБЛ в некотором роде зависит от степени тяжести/стадии заболевания. К наиболее важным возбудителям обострений ХОБЛ относятся *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, на долю которых может приходиться до 46, 26 и 20% обострений соответственно. Кроме того, достоверно установлено снижение доли грамположительных кокков (пневмококки, *S. aureus*) и возрастание значимости грамотрицательных возбудителей (энтеробактерии и синегнойная палочка) в соответствии с повышением тяжести заболевания, коррелирующим, в свою очередь, с объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) [19–21].

Согласно вышеупомянутым данным чувствительности возбудителей ИДП, обоснованным и этиологически направленным может считаться назначение аминопенициллинов и макролидов с улучшенной фармакокинетикой. Респираторные ФХ (левофлоксацин) в случае неосложненного инфекционного обострения ХОБЛ рассматриваются как альтернативные препараты.

С учетом возможной роли энтеробактерий для терапии осложненного обострения ХОБЛ (снижение ОФВ<sub>1</sub> до 35–50%, возраст >65 лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, а также госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 мес. и анамнез использования АМП или системных глюкокортикостероидов в предшествующие 3 мес.) рекомендуется использование ингибиторозащищенных пенициллинов (амоксциллин/клавуланат) или респираторных ФХ (левофлоксацин).

Принимая во внимание высокий риск наличия синегнойной палочки как возбудителя инфекционного обострения ХОБЛ у пациентов с выраженными функциональными изменениями (ОФВ<sub>1</sub> <35%), хроническим отделением гнойной мокроты, бронхоэктазами, а также предшествующим выделением *P. aeruginosa* из мокроты, назначение АМП, обладающих антисинегнойной активностью, считается абсолютно необходимым. В данной клинической ситуации препаратами выбора становятся цефалоспорины (ЦС) III–IV поколения (цефтазидим, цефепим), карбапенемы (имипенем, меропенем) или ФХ (левофлоксацин) [9]. В клинических исследованиях было показано, что эффективность респираторных ФХ в терапии инфекционных осложнений ХОБЛ достаточно высока и составляет 84,8–94,2% для различных их представителей [3, 22]. Длительность АБТ респираторными ФХ инфекционных осложнений ХОБЛ (хронического бронхита) определяется тяжестью, сроками разрешения симптомов и составляет от 5 (при неосложненном инфекционном обострении) до 14 (в случае проведения эрадикации синегнойной палочки) дней.

**ФХ, наряду с ингибиторозащищенными аминопенициллинами, цефуроксимом, нитрофурантоином и фосфомицином, могут быть с успехом использованы для терапии ИМП, что и нашло свое отражение в национальных рекомендациях по выбору АМП при ИМП внебольничного происхождения**

Важной особенностью инфекционных заболеваний является отсутствие стабильной картины чувствительности патогенов к АМП, вследствие чего антибиотики относятся к уникальному классу лекарственных средств, эффективность которых может динамически меняться со временем. Прямым отражением резистентности возбудителей к эмпирически назначенным АМП является возможная клиническая неэффективность АБТ, влекущая известные социальные последствия и экономические потери.

Представленные выше национальные и международные данные по чувствительности бактериальных возбу-

дителей ИДП констатируют существующий высокий уровень устойчивости микроорганизмов к ко-тримоксазолу и тетрациклину, наряду с минимальным или нулевым уровнем резистентности по отношению к респираторным ФХ [23]. В подтверждение этого большое количество сравнительных исследований демонстрируют как минимум эквивалентную эффективность данного класса АМП с  $\beta$ -лактамами и макролидами в терапии инфекций верхних и нижних отделов дыхательных путей.

Длительное время использование ФХ при респираторных инфекциях лимитировалось их природной невысокой активностью в отношении основного «виновника» инфекций дыхательных путей – пневмококка. Открытие респираторных ФХ сняло эту проблему, решив попутно еще несколько насущных задач выбора адекватной АБТ. Высокая активность респираторных ФХ в отношении «атипичных» возбудителей, всевозрастающая этиологическая роль грамотрицательных и полирезистентных микроорганизмов сделали данный класс АМП уникальным в смысле наличия достаточного спектра активности для успешной монотерапии практически любой внебольничной инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей. Вышеперечисленные свойства респираторных ФХ, наряду с хорошим профилем безопасности и преимуществами высокой комплаентности, делают их отдельных представителей (левофлоксацин) высоко и обоснованно востребованными для терапии ИДП в качестве препаратов выбора.

## ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Инфекции нижних (цистит) и верхних (пиелонефрит) отделов мочевых путей относятся к группе наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека, требующих проведения адекватной АБТ. Известно, что представители семейства *Enterobacteriaceae* вообще и *E.coli* в частности, являясь зачастую единственным этиологическим агентом, вызывают подавляющее большинство подобных инфекций [24]. Согласно нашим данным, в России чувствительность кишечной палочки, выделенной при неосложненных ИМП, к ФХ достаточно высока и составляет 95,7%. В то же время резистентность основного уропатогена к ко-тримоксазолу и ампициллину при неосложненных ИМП составляет 21,0 и 37,1% соответственно, что не позволяет рекомендовать данные препараты в качестве выбора для АБТ. Таким образом, ФХ, наряду с ингибиторозащищенными аминопеницилинами, цефуроксимом, нитрофурантоином и фосфомицином, могут быть с успехом использованы для терапии ИМП, что и нашло свое отражение в национальных рекомендациях по выбору АМП при ИМП внебольничного происхождения [25]. Тем не менее в свете глобальной проблемы роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам в целях снижения селективного давления и сохранения активности ФХ по отношению к энтеробактериям следует учитывать абсолютную обоснованность назначения ФХ при ИМП в случае необходимости создания высоких концентраций препарата не только в моче, но и тканях мочевых путей, т. е. при пиелонефритах. В случае неосложнен-

Dr. REDDY'S

# ЛЕВОЛЕТ® Р



Левифлоксацин

**Ответ на все вопросы!**



**Одобрено FDA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/tempai.cfm>

**ЛЕВОЛЕТ® Р – ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
и КАЧЕСТВО** подтверждены международными  
экспертами<sup>1</sup>

**Информация по медицинскому применению ЛЕВОЛЕТ® Р**

**Фармакологическая группа:** Хинолоны/фторхинолоны

**Состав и форма выпуска:**

левофлоксацин 500 мг (5 мг/мл в ПЭ флаконе 100 мл),

, покрытые пленочной оболочкой – левофлоксацин по 250 и 500 мг, в блистере 10 шт.

**Фармакодинамика**

Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает гибель бактериальной клетки. Левифлоксацин активен в отношении многих штаммов микроорганизмов.

**Фармакокинетика**

Фармакокинетика левофлоксацина при однократном и многократном введении препарата имеет линейный характер. Плазменный профиль концентрации левофлоксацина после в/в введения аналогичен таковому при приеме таблеток. Поэтому пероральный и внутривенный пути введения могут считаться взаимозаменяемыми. При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается (прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции). Биодоступность – 99%. Tmax – 1–2 ч. Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги. В печени небольшая часть окисляется и/или дезацетилируется.

Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. T1/2 при приеме таблеток – 6–8 ч. После разового в/в введения в дозе 500 мг T1/2 составляет (6,4±0,7) ч. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса.

**Показания и способ применения и дозы**

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату возбудителями. Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. В/в введение должно осуществляться в течение не менее 60 мин.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к левофлоксацину или другим хинолонам, эпилепсия, возраст до 18 лет, беременность, лактация.

Более подробная информация о препарате Леволет® Р содержится в инструкции по применению.

Регистрационный номер: ЛСР-005809/09, ЛСР-006904/09  
РЕКЛАМА. Информация для медицинских и фармацевтических работников.

ного цистита первоначальный выбор следует сделать в пользу нитрофуранов или фосфомицина [26].

Множество сравнительных исследований эффективности ФХ и других классов АМП для терапии ИМП выявили равенство или превосходство первых в той или иной мере. Учитывая возможность проведения коротких 3-дневных курсов терапии инфекций нижних отделов мочевых путей, не отличающихся по эффективности от 5–7-дневных, но безусловно выигрывающих в фармако-экономических аспектах и вопросах безопасности, ФХ являются признанными препаратами выбора для терапии инфекций ИМП во всем мире [27–29].

## БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОСТАТИТ

Бактериальный простатит относится к инфекциям репродуктивной системы мужчин. Необходимость длительной АБТ (4–12 нед.), определенное ограничение трудовой и социальной активности мужчин, беспрецедентная значимость адекватной стартовой терапии обуславливают еще большую необходимость рационального подхода к вопросу выбора АМП. Кишечная палочка, в меньшей степени – другие энтеробактерии являются возбудителями данной патологии. Этиологическая роль грамположительных микроорганизмов, как и «атипичных» патогенов (хламидий, микоплазм, уреоплазм), до сих пор остается неясной и является предметом дискуссий [29].

**Согласно нашим данным, в России картина резистентности золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка, выделенных при внебольничных инфекциях, является относительно благоприятной**

Острый и хронический бактериальный простатит, воспалительный синдром хронической тазовой боли (СХТБ) являются показаниями для проведения АБТ. По нашим данным, в популяции мужчин с диагнозом «хронический простатит» пациенты с хроническим бактериальным простатитом и воспалительным СХТБ составляют 8,2 и 45,3% соответственно [30]. Фактически это означает, что, несмотря на непрекращающиеся дискуссии о необходимости АБТ при «хроническом простатите», в случае надлежащей диагностики в назначении антибиотиков нуждается каждый второй пациент.

Помимо этиологической направленности терапии, необходимо учитывать наличие гематопростатического барьера и способность патогенов, вызывающих простатит, к образованию биопленки, что практически ограничивает выбор АМП группой ФХ. Тетрациклин и ко-тримоксазол являются альтернативными и менее предпочтительными препаратами [31–33].

## ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Данная группа заболеваний является, пожалуй, наиболее обширной и включает, наряду с банальными пиодер-

миями, также вторичные и некротизирующие ИКМТ, зачастую представляющие очень серьезную проблему с непосредственной угрозой для жизни пациента. Круг возбудителей пиодермий ограничен главным образом *S. aureus* и *S. pyogenes*, в то же время в качестве этиологически значимых возбудителей вторичных и некротизирующих ИКМТ также могут выступать энтерококки, представители семейства *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*. В составе микробных ассоциаций, выделяемых от пациентов, страдающих этими инфекциями, также могут обнаруживаться и анаэробы, такие как *Clostridium* spp. и *B. fragilis* [34, 35].

АБТ пиодермий как инфекций, вызванных одним возбудителем, может включать один АМП, выбор которого основан на данных локальной резистентности стафило- и стрептококков к антибиотикам, особую проблему здесь может составлять лишь метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA), т. к. пиогенный стрептококк по-прежнему сохраняет свою 100%-ную чувствительность к пенициллинам [36–38]. Терапия вторичных и некротизирующих ИКМТ, часто имеющих полимикробную этиологию, представляет более сложную задачу, для решения которой нужно решить вопрос о необходимости проведения хирургической санации и использовать препараты, активные в отношении как аэробных, так и анаэробных микроорганизмов, в виде моно- или комбинированной терапии [34, 39–41].

Согласно нашим данным, в России картина резистентности золотистого стафилококка и пиогенного стрептококка, выделенных при внебольничных инфекциях, является относительно благоприятной [38]. Так, общая частота выявления MRSA, в т. ч. и от пациентов с ИКМТ, составляет 3,8%, а чувствительность *S. aureus* к ФХ составляет 93,3% [42].

Для терапии вторичных и некротизирующих ИКМТ внебольничного происхождения подходят ингибиторозащитные пенициллины, комбинации ЦС II–III без антисинегнойной активности с метронидазолом, а также комбинации ФХ с последним или монотерапия респираторными ФХ с анаэробной активностью (моксифлоксацин и гатифлоксацин). Тяжесть состояния пациентов может обуславливать необходимость парентерального пути введения АМП. В этом свете использование ФХ является предпочтительным с точки зрения возможности экономически более выгодной ступенчатой терапии и перехода на пероральный прием препаратов при нормализации состояния больного.

**Эффективность и безопасность респираторных ФХ, подтвержденные результатами множества качественных клинических исследований, проведенных в последние два десятилетия, заслуженно позволяют считать данный класс антибиотиков неоклассикой антимикробной терапии**

Интересны данные рандомизированного сравнительного исследования эффективности левофлоксацина и гатифлоксацина для терапии пациентов с фолликулитом, раневой инфекцией, целлюлитом и абсцессами мягких

тканей. Эффективность препаратов была достаточно высока и составила 84,0 и 91,0% соответственно, при этом тенденция большей эффективности одного из препаратов не получила статистически значимого подтверждения [43].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что современные респираторные ФХ, в частности левофлоксацин, являются эффективными препаратами при самом широком круге инфекционных заболеваний человека,

что обусловлено соответствующим спектром активности. Благоприятные фармакокинетические показатели делают данный класс АМП дополнительными преимуществами высокой комплаентности амбулаторной терапии и экономически выгодной ступенчатой терапии тяжелых инфекций [44]. Эффективность и безопасность респираторных ФХ, подтвержденные результатами множества качественных клинических исследований, проведенных в последние два десятилетия, заслуженно позволяют считать данный класс антибиотиков неоклассикой антимикробной терапии.



## ЛИТЕРАТУРА

- Anon JB, Jacobs MR, Poole MD et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004. 130(Suppl. 1): 1-45.
- Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального синусита. *КМАХ*, 2005. 7: 337-49.
- Mittmann N, Jivraj F, Wong A et al. Oral fluoroquinolones in the treatment of pneumonia, bronchitis and sinusitis. *Can J Infect Dis*, 2002. 13: 293-300.
- Karageorgopoulos DE, Giannopoulos KP, Grammatikos AP et al. Fluoroquinolones compared with  $\beta$ -lactam antibiotics for the treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Can Med Assoc J*, 2008. 178: 845-54.
- Poole MD, Portugal LG. Treatment of rhinosinusitis in the outpatient setting. *Am J Med*, 2005. 118 (Suppl.7A): 45s-50s.
- Brook I. Microbiology and antimicrobial management of sinusitis. *J Laryngol Otol*, 2005. 119: 251-8.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2006. 8: 54-86.
- Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга. М., 2003.
- Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. М.: Премьер МТ, Наш Город, 2007. 352 с.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *S. pneumoniae* в России в 1999–2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2006. 8: 33-47.
- Научный отчет о результатах исследования эпидемиологии антимикробной резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России (по данным многоцентрового исследования ПеГАС-III). Смоленск, 2010.
- Klugman KP. Bacteriological evidence of antibiotic failure in pneumococcal lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*, 2002. 20 (suppl.36): 3s-8s.
- Baltch AL, Bopp LH, Smith RP et al. Antibacterial activities of gemifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin and erythromycin against intracellular *Legionella pneumophila* and *Legionella micdadei* in human monocytes. *J Antimicrob Chemother*, 2005. 56: 104-9.
- Appelbaum P.C. Resistance among *S. pneumoniae*: implications for drug selection. *Clin Infect Dis*, 2002. 34: 1613-20.
- Kaji C, Watanabe K, Apicella MA et al. Antimicrobial effect of fluoroquinolones for the eradication of nontypeable *H. influenzae* isolates within biofilms. *Tohoku J Exp Med*, 2008. 214: 121-4.
- Uriarte SM, Molestina RE, Miller RD et al. Effect of the fluoroquinolones on the migration of human phagocytes through *C. pneumoniae*-infected and tumor necrosis factor alpha-stimulated endothelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004. 48: 2538-43.
- Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat*, 2004. 54: 1408-13.
- Mapel D, Chen JC, George D et al. The cost of chronic obstructive pulmonary disease and its effects on managed care. *Manag Care Interface*, 2004. 17: 61-6.
- Anzueto A, Niederman MS, Tillotson GD et al. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg BID vs clarithromycin 500 mg BID. *Clin Ther*, 1998. 20: 885-900.
- Chodosh S, Schreurs JM, Siami G et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis*, 1998. 27: 730-8.
- Read RC, Kuss A, Berrisoul F et al. The efficacy and safety of a new ciprofloxacin suspension compared with co-amoxiclav tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med*, 1999. 93: 252-61.
- Patel A, Wilson R. Newer fluoroquinolones in the treatment of acute exacerbations of COPD. *International Journal of COPD*, 2006. 1: 243-50.
- Jones M, Draghi D, Thornsberrry C et al. A current perspective on *S. pneumoniae* and *H. influenzae* resistance trends in Europe: GLOBAL Surveillance Study, 2005. Proceedings of 16<sup>th</sup> ECCMID, 2006. Abstr. rp. 1629.
- Schito G, Naber KG, Botto I et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2009. 34: 407-13.
- Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых. *Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии*. Выпуск 1. Смоленск: МАКМАХ; 2002. 156-68.
- Козлов Р.С., Голуб А.В. Выбор антимикробных препаратов при неосложненных инфекциях мочевых путей: как принять соломоново решение? *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2014. 16: 18-25.
- Hooton TM, Scholes D, Gupta K et al. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. *JAMA*, 2005. 293: 949-55.
- Talan DA, Stamm WE, Hooton TM et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in woman. *JAMA*, 2000. 283: 1583-90.
- Naber KG, Bishop MC, Bjerkklund-Johansen TE et al. Рекомендации европейской урологической ассоциации по ведению больных с инфекциями почек, мочевыводящих путей и инфекциями мужских половых органов. *Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии*. Выпуск 2. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 352-565.
- Сухорукова М.В. Этиологическое значение различных микроорганизмов при хронических простатитах. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2006: 21.
- Naber KG, Weidner W. Chronic prostatitis – an infectious disease? *JAC*, 2000. 46: 157-61.
- Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск: МАКМАХ, 2007: 94-100.
- David RD, DeBlieux PM, Press R. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment. *Am J Med*, 2005. 118 (Suppl.7A): 7s-13s.
- File TM, Stevens DL. Contemporary diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. 2-ed. Newtown: Handbooks in Health Care Co., 2007.
- West MA. Contemporary guide to surgical infections. Newtown: Handbooks in Health Care Co., 2008.
- Moreno F, Crisp C, Jorgenson JH et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community organism. *Clin Infect*, 1995. 21: 1308-12.
- Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2005. 7: 255-70.
- Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС-I. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2005. 7(2): 154-166.
- Giordano P, Weber K, Gesin G et al. Skin and skin structure infections: treatment with newer generation fluoroquinolones. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2007. 3: 309-17.
- Raghavan M, Linden PK. Newer treatment options for skin and soft tissue infections. *Drug*, 2004. 64: 1621-42.
- Schweiger ES, Weinberg JM. Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections. *J Am Acad Dermatol*, 2004. 50: 331-40.
- Nikulin A, Dekhnich A, Ivanchik N et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in the community settings in Russia. 19<sup>th</sup> ECCMID, Helsinki, Finland, 16–19 May 2009. Poster# P1077.
- Tarshis GA, Miskin BM, Jones TM et al. Once-daily oral Gatifloxacin versus oral levofloxacin in treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double-blind, multicenter, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001. 45: 2358-62.
- Страчунский Л.С., Веселов А.В., Кречиков В.А. Моксифлоксацин: настоящее и будущее в ступенчатой терапии. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.*, 2003. 5: 19-31.

В.В. БРЖЕСКИЙ, д.м.н., профессор, И.В. КАЛИНИНА

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; Мариинская больница, Санкт-Петербург

# ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

## БОЛЬНЫХ С РОГОВИЧНО-КОНЬЮНКТИВАЛЬНЫМ КСЕРОЗОМ

Синдром «сухого глаза» в последние годы привлекает все большее внимание офтальмологов всего мира. Во многом это связано с широкой распространенностью заболевания: сегодня им страдают в среднем 14–15% взрослого населения развитых стран и не менее 45% больных, впервые обратившихся к офтальмологу [2], а также – с тяжестью клинического течения и исходов некоторых клинических форм синдрома «сухого глаза».

ПРАКТИКА

### Ключевые слова:

синдром «сухого глаза»

фармакотерапия

митохондриально-адресованные антиоксиданты  
Визомитин®

Клинические проявления синдрома «сухого глаза», т. н. роговично-конъюнктивального ксероза, нередко не ограничиваются снижением зрительных функций и зрительной работоспособности, но и сопровождаются необратимыми морфологическими изменениями конъюнктивы, и главным образом роговицы. При этом, как показывает практика, их можно встретить в широком ассортименте: от минимальных, точечных дистрофических изменений эпителия, до глубокой прогрессирующей язвы роговицы или кератомалации. Столь же широки и функциональные нарушения при рассматриваемой патологии: от полной сохранности зрительных функций – до потери не только остроты зрения, но и глазного яблока [2].

Центральным звеном патогенеза синдрома «сухого глаза» служит нарушение стабильности прероговичной слезной пленки с закономерным повышением ее испаряемости и увеличением осмолярности. В патогенезе же изменений эпителия глазной поверхности ксеротической этиологии имеют значение несколько факторов. Основными из них являются дегидратация клеток эпителия роговицы вследствие потери ими влаги в гипертоничную слезную пленку по градиенту осмолярности, а также связанная с ней воспалительная реакция роговицы и конъюнктивы. В совокупности они утяжеляют друг друга, приводя к метаболическим нарушениям в эпителии глазной поверхности, клинически проявляющимся его дегенеративными изменениями. В результате этих процессов стабильность слезной пленки нарушается, ее испаряемость и осмолярность еще более увеличиваются, а порочный круг замыкается.

Следовательно, и лечение таких больных должно предусматривать комплекс мероприятий, направленных на купирование патогенных факторов – звеньев этого порочного круга (рис.). Оно включает слезозаместительную, метаболическую, противовоспалительную (при необходимости – иммуносупрессивную) терапию, коррекцию

осмолярности слезной пленки и/или клеток эпителия роговицы и конъюнктивы и др.

Соответственно, в последние годы существенно расширился арсенал средств медикаментозной терапии больных с синдромом «сухого глаза», призванных решать указанные выше задачи.

Среди них наибольшее распространение получила слезозаместительная терапия, направленная на восполнение дефицита влаги в конъюнктивальной полости и повышение стабильности прероговичной слезной пленки. Представленные в таблице 1 препараты (в России сегодня зарегистрированы более 40 таких составов, отличающихся в основном вязкостью и вариантом химического состава) следует подразделить на 3 группы: низкой и высокой вязкости, а также группу глазных гелей.

Фармакологический эффект этих препаратов обусловлен их замещающим действием, главным образом на муциновый и водянистый слои прероговичной слезной пленки. Входящие в их состав гидрофильные полимеры искусственного происхождения (производные метилцеллюлозы, полиакриловой кислоты, поливинилового спирта, поливинилпирролидон и др.), а также природные мукополисахариды, дисахарид трегалоза [21] и многие другие смешиваются с остатками нативной слезы и стабилизируют прероговичную слезную пленку [1].

«Искусственную слезу» закапывают в конъюнктивальную полость больного глаза, подобно любым другим глазным каплям, с периодичностью 3–4 раза в сутки. В дальнейшем частоту инстилляций препарата больной регулирует сам, ориентируясь на возобновление субъективного дискомфорта после предшествующего закапывания. Гелевые препараты обычно инстиллируют реже, чем слезозаместители низкой вязкости. Как показывает практика, в большинстве случаев больным с роговично-конъюнктивальным ксерозом целесообразно комбинировать глазные гели с препаратами низкой вязкости. При этом лечение пациентов с ксерозом средней и тяжелой степени базируется на закапывании гелевого препарата («искусственные слезы» низкой вязкости лишь дополняют терапию), а с «сухим глазом» легкой и, напротив, крайне тяжелой степени – на инстилляциях слезозаместителя низкой вязкости. Гелевый препарат таким пациентам назначают однократно на ночь.

В конечном же итоге выбор препарата «искусственной слезы» из представленного в *таблице 1* перечня базируется на вязкости препарата и его индивидуальной переносимости.

Вместе с тем многие из перечисленных в *таблице 2* препаратов «искусственной слезы», наряду с возможностью стабилизировать слезную пленку, обладают также и дополнительными свойствами, позволяющими им обеспечивать реализацию некоторых из указанных выше направлений комплексного лечения больных с синдромом «сухого глаза».

В частности, целый ряд слезозаменителей, помимо рассмотренных выше качеств, обладают также свойствами **стимулировать метаболические процессы** в тканях роговицы и конъюнктивы (*табл. 2*).

Перечисленные в *таблице 2* препараты содержат вещества, стимулирующие репаративную регенерацию роговицы, служащие либо полимерной основой препарата (чаще), либо его дополнительными ингредиентами, придающими данному составу «искусственной слезы» соответствующие свойства.

Среди рассматриваемых полимерных основ слезозаменителей требуемым эффектом обладают природные мукополисахариды: натриевая соль гиалуроновой кисло-

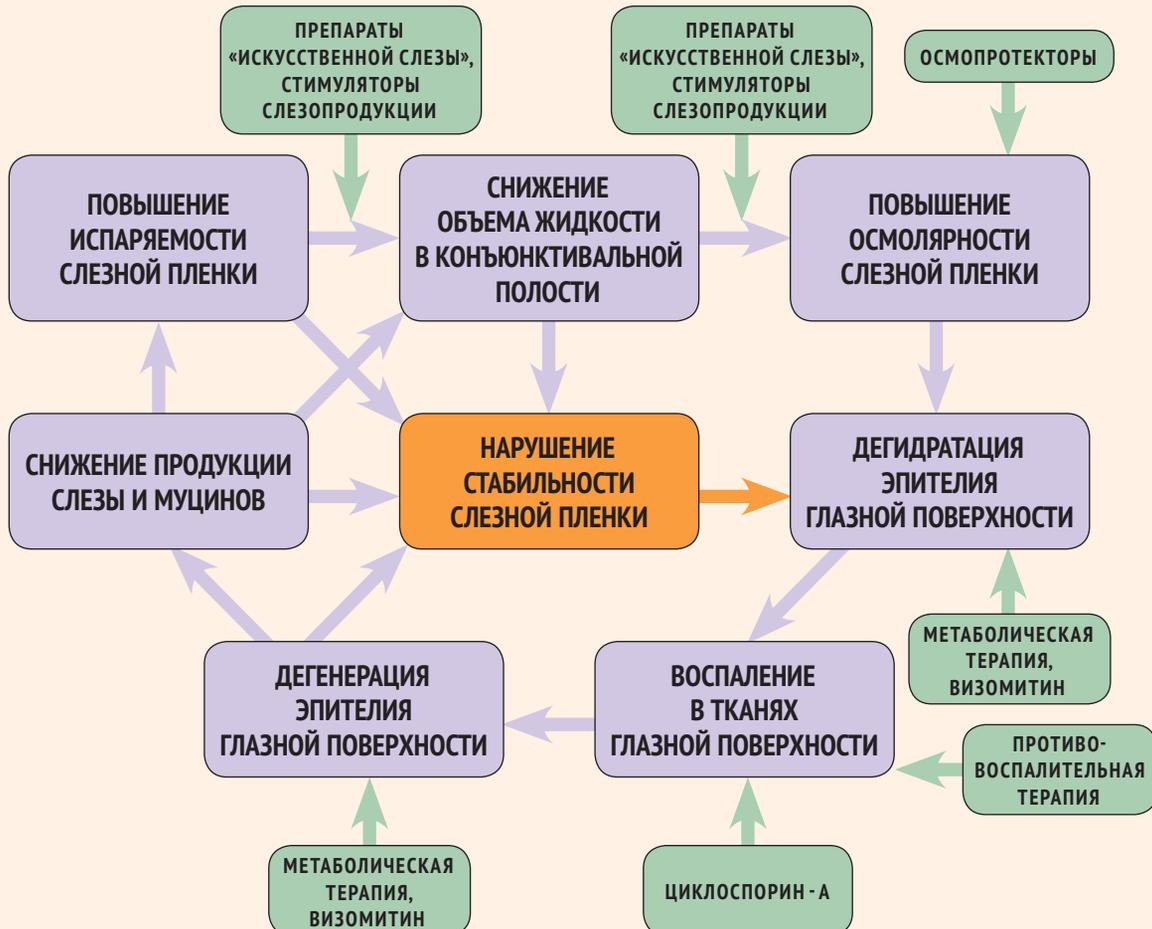
ты (в диапазоне 0,1–0,3%), гидроксипропил-гуар, хондроитина сульфат натрия (0,05%), трегалоза (3%) и полисахарид из семян тамаринда (ТС-полисахарид) [19, 20].

При этом ряд препаратов, основанных на природных полисахаридах, в своем составе также дополнительно содержат ингредиенты, стимулирующие метаболические процессы и усиливающие эффект «базового» природного полимера искусственной слезы. Указанную задачу в таких композициях слезозаменителей решают декспантенол, гепарин натрия, витамин В<sub>12</sub> (цианкобаламин) и др. [27].

С учетом значимости витамина А в дифференцировке и функционировании бокаловидных клеток конъюнктивы Бехера важным направлением метаболической терапии больных с ксерозом конъюнктивы служит его «доставка» в конъюнктивальную полость таких больных. В указанных целях достаточно широкое применение получил гелевый препарат ВитА-Пос (Ursapharm), который назначают с периодичностью до 3 раз в день.

Новым и достаточно перспективным направлением лечения больных с синдромом «сухого глаза» явилась разработка препаратов, защищающих роговицу и конъюнктиву от окислительного стресса, т. н. митохондриально-адресованных антиоксидантов [17, 25, 26, 28]. В частности, представителем этого класса соединений является SkQ1,

Рисунок. Основные звенья патогенеза и направления медикаментозной терапии роговично-конъюнктивального ксероза



**Таблица 1. Наиболее распространенные препараты «искусственной слезы», зарегистрированные в России**

Название препарата	Фирма-производитель	Полимерная основа	Консервант	Дополнительные «активные» ингредиенты	Дополнительные возможности
<b>Гелевые препараты</b>					
Офтагель	Santen	Карбомер 974Р	Бензалконий-хлорид	Спирт поливиниловый	Стимуляция регенерации эпителия
Систейн-Гель	Alcon	Гидроксипропил-Guar	Поликвад	-	Стимуляция регенерации эпителия
Видисик	Bausch+Lomb	Карбомер 980 NF	Цетримид	-	-
Корнерегель	Bausch+Lomb	Карбомер 980 NF	Цетримид	Декспантенол	Стимуляция регенерации эпителия
Лакропос	Ursapharm	Карбомер 980 2 мг	Цетримид	Сорбитол	-
Визмед гель	TRB Chemedica	Натрия гиалуронат 0,30%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
<b>Препараты средней и высокой вязкости</b>					
Систейн-Ультра	Alcon	Гидроксипропил-Guar	Поликвад	-	Стимуляция регенерации эпителия
Систейн-Ультра Монодозы	Alcon	Гидроксипропил-Guar	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Систейн-Баланс	Alcon	Гидроксипропил-Guar	Поликвад	Система LipiTech.	Укрепление липидного слоя слезной пленки
Офтолик	Sentiss	Спирт поливиниловый	Бензалконий-хлорид	Поливинилпирролидон	Стимуляция выработки эндогенного интерферона
Офтолик БК	Sentiss	Спирт поливиниловый	Отсутствует	Поливинилпирролидон	Стимуляция выработки эндогенного интерферона
Хиломакс-Комод	Ursapharm	Натрия гиалуронат 0,20%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Артелак Всплеск	Bausch+Lomb	Натрия гиалуронат 0,24%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Лакрисин	Spofa	Гидроксипропилметилцеллюлоза	Бензалконий-хлорид	-	-
<b>Препараты низкой вязкости</b>					
Оптив	Allergan	Карбоксиметилцеллюлоза	Пурит	Глицерол, эритритол, левокарнитин	Осмопротекция клеток эпителия
Катионорм	Santen	Катионная масляная наноэмульсия Novasorb®	Отсутствует	Глицерин	Протезирование липидного слоя слезной пленки, замещение водно-муцинового геля
Визин Чистая слеза	Johnson & Johnson	TS – полисахарид	Бензалконий-хлорид	-	Стимуляция регенерации эпителия
Визин Чистая слеза (на 1 день)	Johnson & Johnson	TS – полисахарид	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Хило-Комод	Ursapharm	Натрия гиалуронат 0,10%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Хилозар-Комод	Ursapharm	Натрия гиалуронат 0,10%	Отсутствует	Декспантенол	Стимуляция регенерации эпителия
Хилопарин-Комод	Ursapharm	Натрия гиалуронат 0,10%	Отсутствует	Гепарин натрия	Стимуляция регенерации эпителия, улучшение кровоснабжения
Визмед лайт	TRB Chemedica	Натрия гиалуронат 0,10%	Полигексанид	-	Стимуляция регенерации эпителия
Хилабак	Thea	Натрия гиалуронат 0,15%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Блинк-Контакт	Abbott	Натрия гиалуронат 0,15%	Окумур	-	Стимуляция регенерации эпителия
Оксиал	Bausch+Lomb	Натрия гиалуронат 0,15%	Оксид	-	Стимуляция регенерации эпителия
Артелак Баланс	Bausch+Lomb	Натрия гиалуронат 0,15%	Оксид	Витамин В <sub>12</sub>	Стимуляция регенерации эпителия и восстановление поврежденных нервных окончаний роговицы
Артелак Баланс Уно	Bausch+Lomb	Натрия гиалуронат 0,15%	Отсутствует	Витамин В <sub>12</sub>	Стимуляция регенерации эпителия и восстановление поврежденных нервных окончаний роговицы
Айстил	Sifi, Нова Медика	Натрия гиалуронат 0,15%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Стиллавит	Stada	Натрия гиалуронат 0,16%, Хондроитинсульфат 0,05%	Бензалконий-хлорид	Декспантенол	Стимуляция регенерации эпителия
Визмед	TRB Chemedica	Натрия гиалуронат 0,18%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Визмед мульти	TRB Chemedica	Натрия гиалуронат 0,18%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Блинк-Интенсив	Abbott	Натрия гиалуронат 0,20%	Окумур	Полиэтиленгликоль	Стимуляция регенерации эпителия
Артелак Всплеск Уно	Bausch+Lomb	Натрия гиалуронат 0,20%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Теалоз	Thea	Трегалоза 3,0%	Отсутствует	-	Ангидрибиоз, стимуляция регенерации эпителия
Теалоз Дуо	Thea	Натрия гиалуронат 0,15%, Трегалоза 3,0%	Отсутствует	-	Ангидрибиоз, стимуляция регенерации эпителия
Вид-Комод	Ursapharm	Спирт поливиниловый 0,20%	Отсутствует	-	Стимуляция регенерации эпителия
Лакрисифи	Sifi, Нова Медика	Гидроксипропилметилцеллюлоза	Бензалконий-хлорид	-	-
Слеза Натуральная	Alcon	Гидроксипропилметилцеллюлоза, декстран	Бензалконий-хлорид	-	-
Слезин	Rompharm	Гидроксипропилметилцеллюлоза, декстран	Бензалконий-хлорид	-	-
Гипромелоза-П	Unimedpharma	Гидроксипропилметилцеллюлоза	Бензалконий-хлорид	Декспантенол	Стимуляция регенерации эпителия
Дефислез	Синтез, РФ	Гидроксипропилметилцеллюлоза	Бензалконий-хлорид	-	-
Искусственная слеза	Фирн-М, РФ	Гидроксипропилметилцеллюлоза	Борная кислота	-	-
Визомитин	Митотех, РФ	Гидроксипропилметилцеллюлоза	Бензалконий-хлорид	SkQ (митохондриально-адресованный антиоксидант)	Антиоксидантное действие на эпителий и слезные железы

который накапливается в митохондриях и нейтрализует митохондриальные активные формы кислорода [24, 25]. Первым лекарственным препаратом, содержащим т. н. «ионы Скулачева» – SkQ1 в качестве действующего вещества, стали глазные капли Визомитин® («Митотех», Россия). Препарат разработан сотрудниками НИИ митоинженерии МГУ им. М.В. Ломоносова (В.П. Скулачев и др.) и содержит в своем составе, наряду с SkQ1, также гидроксипропилметилцеллюлозу, используемую в качестве полимерной основы некоторых искусственных слез (табл. 1). Визомитин® назначают в инстилляциях в конъюнктивальную полость с периодичностью 3 раза в день в течение нескольких месяцев.

По результатам клинических испытаний препарата установлено, что у пациентов с синдромом «сухого глаза», получавших инстилляцию

Визомитина®, уже через 1,5 мес. достоверно повысилась стабильность прероговичной слезной пленки, а также уменьшилась выраженность дегенеративных изменений роговицы и субъективных симптомов ксероза [7]. Более того, как показывает практика, позитивная динамика рассмотренных показателей сохраняется также и в первые недели после завершения инстилляций Визомитина®, что можно связать с эффектом SkQ1 (а не полимерной основы препарата), способствующим нормализации метаболических процессов в роговице и конъюнктиве, содержащей железистые клетки. Безусловно, препарат Визомитин® может быть рекомендован к более широкому клиническому применению.

Наряду с метаболической терапией, все большее клиническое распространение получают лечебные мероприятия, направленные на пре-

Таблица 2. Ингредиенты препаратов «искусственной слезы», обладающие метаболической активностью

Полимерная основа	Дополнительные ингредиенты	Название препарата	Фирма-производитель
TS-полисахарид	-	Визин Чистая слеза	Johnson & Johnson
	-	Визин Чистая слеза (на 1 день)*	
Натрия гиалуронат 0,10%	-	Хило-Комод*	Ursapharm
	-	Визмед Лайт	TRB Chemedica
	Декспантенол	Хилозар-Комод*	Ursapharm
	Гепарин натрия	Хилопарин-Комод*	Ursapharm
Натрия гиалуронат 0,15%	-	Хилабак*	Thea
	-	Оксиал	Bausch+Lomb
	-	Блинк-Контакт	Abbott
	-	Айстил*	«Нова Медика», Sifi
	Трегалоза 3%	Теалоз Duo*	Thea
	Витамин В <sub>12</sub>	Артелак Баланс	Bausch+Lomb
	Витамин В <sub>12</sub>	Артелак Баланс Уно*	Bausch+Lomb
Натрия гиалуронат 0,16%	Хондроитинсульфат, Декспантенол	Стиллавит	Stada
Натрия гиалуронат 0,18%	-	Визмед*, Визмед мульти*	TRB Chemedica
Натрия гиалуронат 0,20%	-	Артелак Всплеск Уно*	Bausch+Lomb
	Полиэтиленгликоль	Блинк-Интенсив	Abbott
Натрия гиалуронат 0,30%	-	Визмед Гель*	TRB Chemedica
Гидроксипропил-Гуар	-	Систейн, Систейн-Ультра, Систейн-Гель	Alcon
	-	Систейн-Ультра – монодозы*	Alcon
	Система LipiTech	Систейн-Баланс	Alcon
Трегалоза 3%	-	Теалоз*	Thea

\* Препарат не содержит консерванта.

Разработано в МГУ имени М.В.Ломоносова

## Капли глазные ВИЗОМИТИН®

Первый в мире зарегистрированный лекарственный препарат, предотвращающий и устраняющий окислительный стресс в клетках глаза. Эффективное кератопротекторное средство, достоверно ускоряет заживление роговицы\*



**Катаракта**  
Срок годности 2 года

**Оригинальный российский лекарственный препарат**

**Не имеет аналогов в мире**

**Лекарственный препарат адресной доставки: подавляет окислительный стресс в месте его возникновения**

\* Открытое рандомизированное контролируемое сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин® у больных с синдромом сухого глаза



[www.visomitin.ru](http://www.visomitin.ru)  
+7 (495) 939-59-45

Реклама

дотворачивание и купирование воспалительного процесса, сопутствующего синдрому «сухого глаза» (*рис.*).

В частности, пациентам, синдром «сухого глаза» у которых обусловлен повышенной испаряемостью и гиперосмолярностью слезной пленки, показаны слезозаменители, содержащие **осмопротекторы**: левокарнитин и эритрол (препарат оптив) либо глицерин (катионорм). Осмопротекторы, проникая внутрь клеток эпителия глазной поверхности, повышают их осмолярность, предупреждая дегидратацию на почве потери внутриклеточной жидкости в «гиперосмолярную» слезную пленку по осмотическому градиенту [16].

Важным направлением лечения больных с синдромом «сухого глаза» является **противовоспалительная терапия**. Традиционно она базируется на инстилляциях глюкокортикостероидных препаратов. Вместе с тем в лечении больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом их эффект неоднозначен.

С одной стороны, рассматриваемые препараты являются наиболее действенными в целях купирования воспаления в тканях роговицы, конъюнктивы и желез, секреторных компоненты слезной пленки. Эффект такой терапии базируется на ингибировании глюкокортикостероидами медиаторов воспаления, продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, стимуляции апоптоза лимфоцитов, снижении синтеза матричных металлопротеаз (ММП-9), простагландинов и др. [12, 13]. В результате глюкокортикостероиды снижают или вовсе предупреждают выраженность десквамации эпителия роговицы, сохраняя его гладкость и барьерную функцию [12]. В конечном итоге, обладая противовоспалительным, в т. ч. антипролиферативным эффектом, эти препараты препятствуют избыточному рубцеванию тканей глазной поверхности и конъюнктивизации роговицы. Вместе с тем, с другой стороны, их длительное применение зачастую сопровождается истончением ксеротически измененной роговицы, прогрессированию язвенного процесса с развитием соответствующих осложнений.

С учетом этих обстоятельств назначать официальные препараты глюкокортикостероидов пациентам с ксерозом роговицы, сопровождающимся клиническими признаками воспаления, следует лишь при ее полной эпителизации. Необходим строгий контроль за толщиной роговицы в ходе лечения. В прочих ситуациях (за исключением случаев обширной дэпителизации роговицы или ее изъязвления) целесообразно ограничиться инстилляциями в конъюнктивальную полость раствора дексаметазона в низкой (0,01%) концентрации. Причем переносимость этого препарата существенно улучшается при использовании в качестве растворителя лекарственного вещества 6%-ного раствора поливинилпирролидона (препарат гемодез) [1].

Наш многолетний опыт применения упомянутого выше препарата Дексагемодез позволяет рекомендовать его инстилляцию больным с синдромом «сухого глаза», сопровождающимся даже минимальными признаками раздражения глазного яблока либо фолликулеза конъюнктивы. Обладая достаточно выраженным противовоспалительным эффектом (за счет 0,01% дексаметазона), препарат

имеет свойства «искусственной слезы» (6% поливинилпирролидон), оказывая комплексный терапевтический эффект.

Вместе с тем инстилляцией в конъюнктивальную полость глюкокортикостероидных препаратов противопоказаны больным с выраженными деструктивными изменениями роговицы ксеротической природы, в т. ч. обширными эрозиями, язвами и др. В таких случаях на первый план выходят нестероидные противовоспалительные средства [10]. Среди них в указанных целях клиническое применение получил 0,09% бромфенак (препарат Броксинак, Sentiss). Его достаточно закапывать 1 раз в сутки [15].

### **Весьма действенным направлением лечения больных с тяжелым и крайне тяжелым течением роговично-конъюнктивального ксероза служит иммуносупрессивная терапия**

Системное применение тетрациклина (доксициклина, миноциклина) служит дополнением к местной противовоспалительной терапии. В последние годы установлено, что, наряду с не очень вразумительным на сегодняшний день антибактериальным эффектом, рассматриваемые антибиотики обладают достаточно ощутимым противовоспалительным действием.

В частности, известно, что эти препараты способны ингибировать активность и синтез матричных металлопротеаз [23], синтез оксида азота и интерлейкина-1, а также фактора некроза опухоли альфа в различных тканях, в т. ч. в эпителии глазной поверхности [18].

Тетрациклин назначают внутрь в таблетках в дозе 50–100 мг в день, доксициклин – от 40 до 200 мг в день в течение 2–3 мес., миноциклин – 100 мг в день в течение 3 мес. [9, 10].

И все же с учетом необходимости профилактики у больных рассматриваемой категории вторичной инфекции, достаточно оригинальным решением явилось назначение 1%-ного азитромицина (Азидроп, Thea), наряду с выраженной антибактериальной активностью, также обладающего и доказанным противовоспалительным эффектом [14].

Весьма действенным направлением лечения больных с тяжелым и крайне тяжелым течением роговично-конъюнктивального ксероза служит **иммуносупрессивная терапия**.

В основе данного терапевтического направления в последние годы лежит назначение систематических инстилляций в конъюнктивальную полость препарата 0,05% циклоспорина А.

Зарегистрированный в нашей стране препарат 0,05% циклоспорина А Рестасис® инстиллируют в конъюнктивальную полость больного глаза с частотой 2 раза в день в течение 6 мес. (Perry H.D. et al., 2008) [22]. Вместе с тем инстилляцией этого препарата не лишены и побочных эффектов, заключающихся главным образом в его раздражающем действии. Оно проявляется жжением в глазу (у 14,7% пациентов), покалыванием (6,5%), нечеткостью зрения (1,7%) (Brown M.M. et al., 2009) [11]. Эти обстоятельства у 9,4% больных с синдромом «сухого глаза»

даже послужили причиной самостоятельного прекращения лечения реластасисом (Perry H.D. et al., 2008) [22]. Мы также наблюдали подобные случаи: зачастую практикующие врачи идут «на поводу» у больного, предъявившего жалобы на утяжеление признаков ксероза в первые недели закапываний реластасиса, и отменяют препарат.

Указанные обстоятельства явились стимулом для модификации препаратов циклоспорина А в целях улучшения их переносимости, но без снижения эффективности. В частности, разработана катионная эмульсия циклоспорина А – Айкервис® (Santen), с улучшенной переносимостью препарата и увеличенной продолжительностью его пребывания в конъюнктивальной полости, что позволило повысить дозу циклоспорина в глазных каплях, с одной стороны, и обойтись однократным его закапыванием в течение дня – с другой.

В ряде случаев прогрессирования язвы роговицы у больных с крайне тяжелой формой роговично-конъюнктивального ксероза проводимую терапию целесообразно дополнить 4–6-кратными инстилляциями в конъюнктивальную полость **противоферментных препаратов**: аprotинина (гордокса) или его аналогов [4].

Существенно меньшее практическое применение получили **стимуляторы слезопродукции**, среди которых в нашей стране применяется пентоксифиллин (Трентал), благодаря его свойствам оказывать сосудорасширяющее действие, улучшать микроциркуляцию, реологические свойства крови и снабжение тканей кислородом.

По предложению А.И. Еременко и С.В. Янченко (2010) трентал вводят как парабульбарно, в дозе 0,5 мл 2%-ного раствора (10 мг), так и лимфотропно (в смеси с лидокаином), курсами по 8 инъекций [3, 8]. О возможности стимуляции слезопродукции с помощью системного введения пентоксифиллина (внутри по 100 мг трентала 3 раза в день в течение 1,5–2 мес.) также сообщают Е.Э. Луцевич и соавт. (2005) [5], Э.А. Матевосова (2009) [6] и др.

Важным аспектом лечения больных с синдромальными формами роговично-конъюнктивального ксероза является терапия системного заболевания, ассоциированного с синдромом «сухого глаза», которую назначает и контролирует специалист соответствующего профиля (ревматолог, эндокринолог, гематолог и др.).

В целом лечение заболеваний роговицы ксеротической этиологии представляет собой непростую задачу. Вместе с тем рациональный выбор препаратов «искусственной слезы», в состав которых входят метаболически активные ингредиенты, противовоспалительных, иммуносупрессивных и других препаратов создает реальные возможности как предупреждения таких заболеваний, так и их своевременной коррекции. Эти обстоятельства стимулируют к активному назначению больным с синдромом «сухого глаза» рассмотренных выше препаратов, зарегистрированных в нашей стране, с одной стороны, и скорейшему внедрению в клиническую практику отечественных офтальмологов лекарственных средств, разрабатываемых крупнейшими фармацевтическими фирмами мира, – с другой.



## ЛИТЕРАТУРА

- Бржеский В.В. Принципы назначения препаратов «искусственной слезы» больным с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза». Современные проблемы офтальмологии: Сборник научных статей. СПб.: «Пиастр», 2007. 235–237.
- Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение), издание 2-е. перераб. и допол. СПб.: «Изд-во Левша. Санкт-Петербург», 2003. 120 с.
- Еременко А.И., Янченко С.В. Оптимизация терапии возрастной формы синдрома «сухого глаза». *Офтальмол. Ведомости*, 2010. III, 2: 73–80.
- Журова С.Г., Бржеский В.В., Калинина И.В., Ефимова Е.Л. Лечение язвы роговицы ксеротической этиологии. *Клиническая офтальмология*, 2010. 11. 2: 49–52.
- Луцевич Е.Э., Сафонова Т.Н., Лабиди А., Тихомирова Т.Н., Матевосова Э.А. Возможности стимуляции слезопродукции. Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов. М., 2005. 201–204.
- Матевосова Э.А. Возможности стимуляции секреции слезы у больных с гиполакримией при синдроме «сухого» глаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
- Яни Е.В., Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б. и др. Первый опыт использования препарата Визомитин® в терапии «сухого глаза». *Практическая медицина*, 2012. 59. 4: 134–137.
- Янченко С.В. Оптимизация диагностики и терапии возрастной формы синдрома «сухого глаза»: Дисс. ... д-ра мед.наук. СПб., 2011. 210 с.
- Aronowicz JD, Shine WE, Oral D et al. Short term oral minocycline treatment of meibomianitis. *Brit. J. Ophthalmol.*, 2006. 90: 856–860.
- Barabino St, Rashid S, Dana MR. Modulation of inflammation and immunity in dry eye disease. Dry eye disease: the clinician's guide to diagnosis and treatment. Ed by: PA. Asbell, M.A. Lemp. New York; Stuttgart: "Thieme", 2006. 95–100.
- Brown MM, Brown GC, Brown HC et al. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch. Ophthalmol.*, 2009. 127. 2: 146–152.
- De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006. 47: 2847–2856.
- Dursun D, Kim MS, Solomon A, Pflugfelder SC. Treatment of recalcitrant recurrent corneal erosions with inhibitors of matrix metalloproteinase-9, doxycycline and corticosteroids. *Amer. J. Ophthalmol.*, 2001. 132: 8–13.
- Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kakar S. Topical azithromycin and oral doxycycline therapy of meibomian gland dysfunction: a comparative clinical and spectroscopic pilot study. *Cornea*, 2013. 32, 1: 44–53.
- Fujishima H, Fuseya M, Ogata M, Murat D. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution for treatment of dry eye disease. *Asia Pac. J. Ophthalmol.*, 2015. 4, 1: 9–13.
- Guillon M, Maissa C, Ho S. Evaluation of the effects on conjunctival tissues of Optive eye-drops over one month usage. *Contact Lens Ant. Eye*, 2010. 33, Iss.2: 93–99.
- Kelso GF, Porteous CM, Coulter CV et al. Selective targeting of a redox-active ubiquinone to mitochondria within cells: antioxidant and antiapoptotic properties. *J. Biol. Chem.*, 2001. 276: 4588–4596.
- Li DQ, Luo L, Chen Z et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp. Eye Res.*, 2006. 82: 588–596.
- Li J, Roubeix Ch, Wang Y et al. Therapeutic efficacy of trehalose eye drops for treatment of murine dry eye induced by an intelligently controlled environmental system. *Molec. Vis.*, 2012. 18: 317–329.
- Luyckx J, Baudouin Ch. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. *Clin. Ophthalmol.*, 2011. 5: 577–581.
- Matsuo T. Trehalose versus hyaluronan or cellulose in eyedrops for the treatment of dry eye. *Jap. J. Ophthalmol.*, 2004. 48: 321–327.
- Perry HD, Solomon R, Donnerfeld ED et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch. Ophthalmol.*, 2008. 126, 8: 1046–1050.
- Ryan ME, Usman A, Ramamurthy NS et al. Excessive matrix metalloproteinase activity in diabetes: Inhibition by tetracycline analogues with zinc reactivity. *Curr. Med. Chem.*, 2001. 8: 305–316.
- Skulachev MV, Antonenko YN, Anisimov VN et al. Mitochondrial-targeted plastoquinone derivate. Effect on senescence and acute age-related pathologies. *Curr. Drug Targets*, 2011. 12: 800–826.
- Skulachev VP, Anisimov VN, Antonenko YN et al. An attempt to prevent senescence: a mitochondrial approach. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2009. 1787: 437–461.
- Tsubota K, Kawashima M, Inaba T et al. The antiaging approach for the treatment of dry eye. *Cornea*, 2012. 31, Suppl.1: 3–8.
- Versura P, Profazio V, Giuseppe Giannaccare G et al. Discomfort symptoms reduction and ocular surface parameters recovery with Artelac Rebalance treatment in mild-moderate dry eye. *Europ. J. Ophthalmol.*, 2013. 23, 4: 488–495.
- Wakamatsu TH, Dogru M, Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 2008. 71, Suppl.6: 72–79.

Ю.М. СТОЙКО<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, К.В. МАЗАЙШВИЛИ<sup>2</sup>, д.м.н., С.Е. ХАРИТОНОВА<sup>1</sup>, А.В. ЦЫПЛЯЩУК<sup>1</sup>, к.м.н.

<sup>1</sup> Кафедра хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Флебологический центр «Антирефлюкс», Москва

# ОСЛОЖНЕНИЯ СКЛЕРОТЕРАПИИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ:

## КЛАССИФИКАЦИЯ, ПРИЧИНЫ

Долгие годы хирургия являлась основным методом лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. Однако значительная операционная травма, нередкие осложнения, необходимость госпитализации и длительное ограничение трудоспособности больных являются неизбежным атрибутом флебэктомии. Метод склеротерапии лишен этих недостатков. Обзор направлен на анализ возможных осложнений после проведения склеротерапии вен нижних конечностей.

### Ключевые слова:

склеротерапия  
осложнения  
хронические заболевания вен  
варикозная болезнь  
варикоз

Простота и коммерческий успех метода склеротерапии способствовали повсеместному применению данного метода в России с начала 90-х гг. Метод склеротерапии позиционировался как альтернатива стандартной операции. Но через некоторое время возникло некоторое разочарование у врачей и их пациентов в применении данного метода. Анализ ситуации привел к выводу, что склеротерапия – это метод, предполагающий рецидив заболевания. А это значит, что он занял весьма незначительную нишу, которая для большинства хирургов не представляла интереса. В этой нише склеротерапия продолжала развиваться и совершенствоваться лишь благодаря энтузиазму врачей, применявших этот метод. Постепенное совершенствование техники, внедрение ультразвукового контроля на всех этапах лечения вывело склеротерапию на качественно новый этап развития.

Одним из основных принципов современной флебологии является достаточный радикализм при минимальной агрессии [15, 21]. Этим требованиям вполне отвечает метод склеротерапии, который позволяет достичь хороших эстетических и функциональных результатов, а с технической точки зрения доступен и относительно прост [5, 8, 11, 12]. Амбулаторный характер процедуры следует отнести к числу наиболее важных преимуществ склеротерапии [7, 22, 27, 41, 47, 52, 53]. Эффективность и безопасность склеротерапии возросли благодаря внедрению ультразвукового контроля и использованию пенной формы препарата, а также улучшению качества самих склерозантов [2, 22, 37, 48]. При этом чем шире применялся метод склеротерапии в повседневной хирургической практике, тем чаще врачам хирургам приходится сталкиваться с ее негативными последствиями и осложнениями.

Ошибки, которые неизбежно возникают в работе хирурга, приводят к опасности развития осложнений. Если осложнение возникло в результате медицинских вмешательств, следует говорить о ятрогении. Осложнения, возникающие в результате какой-либо ошибки или погрешности в ходе лечебного процесса, следует отнести к детерминированным (от *лат.* *determino* – определяю). Осложнения, возникающие вследствие случайного стечения обстоятельств, предугадать которые невозможно, следует отнести к стохастическим (от *греч.* *στοχαστικός* «умеющий угадывать»). Последний вариант следует рассмотреть особо. При этом не следует забывать, что любая манипуляция в руках одного хирурга может не повторяться в руках других как по своей эффективности, так и по безопасности. В *таблице 1* представлены варианты стохастических и детерминированных осложнений, наиболее часто встречающихся в клинической практике. Некоторые из них заслуживают более подробного рассмотрения.

Гнойные осложнения после проведения склеротерапии встречаются достаточно редко, чаще всего в результате случайного стечения обстоятельств. Основная часть осложнений приходится на воспалительные явления в зоне волосяного фолликула [35]. Крайне редко встречается гипертрихоз в зоне введения склерозирующего вещества, который имеет временный характер [21].

**Таблица 1. Осложнения склеротерапии по закономерности возникновения**

Стохастические	Детерминированные
Фолликулит	Местный отек
Гнойно-септические осложнения	Внутрикожные и подкожные кровоизлияния
Гипертрихоз	Возвратные телеангиэктазии
Синдром Николау	Гиперпигментация
Аллергические реакции	Повреждение нерва
Тромбоз глубоких вен	Интраневральные инъекции
Тромбоз эмболия легочной артерии	Интраартериальные инъекции
Неврологические осложнения	Некроз кожи
Транзиторное нарушение мозгового кровообращения	Тромбофлебит

К стохастическим осложнениям склеротерапии можно отнести *синдром Николау (embolia cutis medicamentosa)*, частота встречаемости которого менее чем 0,01% случаев; клинически выражается в формировании обширных некрозов в зоне инъекций [14].

Синдром Николау не следует путать с *мелким некрозом кожи в месте инъекции*: в основном локальный некроз встречается при склерооблитерации телеангиэктазий. Иногда его возникновение не связано с нарушением техники проведения склеротерапии (в результате паравазального введения препарата высоких концентраций, случайных инъекций в кожные артериолы и артериовенозные анастомозы, реактивного спазма сосудов, неадекватной чрезмерной компрессии) [1, 14, 26, 32]. По мнению J.L. De Faria и J.N. Moras (1963), следует помнить, что вероятность инъекции в артериовенозный анастомоз значительно повышена, т. к. 2/3 всех телеангиэктазий ассоциированы с кожными артериолами [1]. *Аллергические реакции* встречаются примерно в 0,3% случаев, чаще проявляются крапивницей или бронхоспазмом [9]. Эти реакции на сегодняшний день относятся к плохо прогнозируемому осложнению. *Ортостатический коллапс* – это вегетативная реакция, иногда его ошибочно принимают за анафилактический шок. Ортостатический коллапс чаще проявляется у гипотоников и проходит без дополнительных лечебных мероприятий [9].

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии заслуживают отдельного внимания ввиду своих катастрофических последствий, однако их относят к редким осложнениям после проведения склеротерапии. По данным разных авторов, они встречаются у 1% больных [14, 46]. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) развивается вследствие фрагментации тромба в глубокой венозной системе. По данным А.А. Бешко и др. (2012), < 0,01% случаев [9].

*Неврологические осложнения*: нарушения зрения (скотомы), парестезии, мигрень, транзиторные ишемические атаки, спутанность сознания [14, 42, 49]. Нарушение зрения (двоение объектов, мелькание «мушек» перед глазами) встречается крайне редко – после или во время проведения склеротерапии пеной. По данным J. Cabrera et al. (2001), оно регистрируется в 0,9% случаев (у 7 из 752 пациентов), P. Coleridge Smith et al. описывают 1,7% (14/808) наблюдений [31]. Развитие данного осложнения связано с перемещением пузырьков пены из правых отделов сердца в левые вследствие наличия овального окна, дефекта межпредсердной либо межжелудочковой перегородки и далее по большому кругу кровообращения в мозговые сосуды [1, 42, 49]. По результатам транскраниальной эхокардиографии пузырьки микропены в правых отделах сердца (с 10-й по 30-ю с после инъекции пены) выявляются у 18–40% пациентов, проходящих пенную склеротерапию вен нижних конечностей, а по данным отдельных авторов, практически у каждого пациента [43]. Так, по данным N. Morrison et al., транзиторные сигналы высокой интенсивности (ТСВИ) в средней мозговой артерии регистрируются у 4 из 7 пациентов с дефектом межпредсердной перегородки, которым была выполнена

пенная склеротерапия [43]. В трудах R. Ceulen et al. были проанализированы результаты транскраниальной доплерографии у 12 пациентов, которым проводилась пенная склеротерапия: ТСВИ в средней мозговой артерии (СМА) были определены у 5 из 12 пациентов [1, 30]. У всех этих больных трансторакальная эхокардиография обнаруживала пузырьки микропены в левых отделах сердца, что указывало на наличие септального дефекта. Аналогичные данные приводит J. Regan et al. (2008) [1]. Газовая микроэмболия в средней мозговой артерии (СМА) после проведенной пенной склеротерапии вен нижних конечностей подтверждена транскраниальной доплерографией у 90% пациентов с открытым овальным окном. D.L. Neuhardt et al. проведено исследование по изучению частоты эмболизации средней мозговой артерии в зависимости от вида газа, используемого для получения пены. По мнению авторов, возникновение ТСВИ не зависит от объема и вида введенной пены, т. к. ТСВИ определялись как при низком объеме пены 2 мл, так и при большом ее объеме (больше чем 30 мл) [1, 44, 45, 51]. Попадание пузырьков газа в мозговую кровотока может сопровождаться клиническими симптомами (головная боль, боль в глазных яблоках, болезненность при их движении, тошнота, рвота, «заложенность» в ушах, «шум в голове», судороги в руке, афазия, парестезии, параличи или парезы, нарушения координации, двоение в глазах, нистагм и др.). M. Forlee et al. описали случай развития инсульта при проведении пенной склеротерапии вен нижних конечностей (при дальнейшей диагностике у пациента было обнаружено открытое овальное окно диаметром 18 мм) [1, 28, 34].

К группе *детерминированных* осложнений относится повреждение анатомических структур, близких к месту проведения инъекции (сосуды и нервы). Повреждение нерва возможно при паравазальном введении препарата (встречается очень редко) [14]. Причиной невропатии также может служить неадекватная тугая эластическая компрессия. Инъекция в нерв достаточно болезненная и может вызвать парестезию, а иногда и выключение функции нерва [1, 38]. Данное осложнение встречается крайне редко, в 1 случае на 10 тыс. склеротерапий [1].

Наиболее опасным осложнением склеротерапии считаются интраартериальные инъекции. Возникают в результате технической погрешности (отсутствие ультразвукового наведения) или случайного попадания препарата в артерию [1, 38]. Внутриартериальное введение склерозанта приводит к окклюзии артерий и нарушению микроциркуляции в конечности за счет выраженного спазма (Weiss R & M., 1990, Goldman P., 1987). По данным литературы, они встречаются в 1 случае на 10 тыс. склеротерапий [1]. Чаще всего столкнуться с такими осложнениями возможно при проведении склеротерапии по задней поверхности голени из-за наличия мелких артерий-спутников малой подкожной вены.

Прогнозируемым нежелательным последствием склеротерапии являются т. н. возвратные телеангиэктазии (меттинг, вторичные телеангиэктазии, неоваскуляризация) – это реакция в виде появления ярко-красной сосу-

дистой сетки. Сетка появляется достаточно быстро – на 3–5-е сут. после проведенной склеротерапии и сохраняется на протяжении 6–12 мес., после чего большая часть телеангиэктазий самостоятельно исчезает. По мнению А.И. Шиманко и соавт. (2008), только у 5% пациентов они могут сохраняться на протяжении более одного года [21]. Частота этого нежелательного последствия склеротерапии составляет 5–10% [14].

Основной причиной тромбоза В. Hamilton et al. (2008) выделяет нарушение техники введения препарата в заполненную кровью вену [1, 38]. По мнению В. Tomban et al. (1992), это осложнение наблюдается достаточно часто, даже при соблюдении всех правил склеротерапии и адекватной компрессии. При возникновении данного осложнения возможно формирование стойкой гиперпигментации кожи. Данные литературы свидетельствуют о высокой частоте этих осложнений, достигающей 30% [7, 27, 41, 47, 52, 53]. По данным А.А. Баешко и соавт. (2012), гиперпигментации возникают в 0,3–30% случаев, медленно регрессируют, исчезая у 70–90% пациентов в течение 1 года после склеротерапии [14]. Гиперпигментация кожи является частым попутчиком склеротерапии вен любых диаметров, при этом методика и вид склерозанта не имеют значения (Goldman M.P., 1992, 1995). Появление

гиперпигментаций обусловлено накоплением в толще кожи пигментных веществ – меланина и в большей степени гемосидерина [1, 9]. Избежать образования гиперпигментаций после склеротерапии возможно, для этого пациенту необходимо являться на осмотры в обязательные контрольные сроки для удаления коагул из склерозированной вены [7].

Отдельно следует выделить группу постоянных побочных реакций – спутников склеротерапий, встречающихся практически у всех пациентов и не несущих потенциальной опасности. К ним, прежде всего, следует отнести местный отек и внутрикожные кровоизлияния. Внутрикожные кровоизлияния возникают в результате экстравазации эритроцитов через поврежденную стенку вены в условиях гипокоагуляционного действия склерозирующего препарата [9]. Длительное рассасывание гематом может приводить к стойкой гиперпигментации кожи и болевым ощущениям у пациентов [9, 11].

Таким образом, осложнения после проведения склеротерапии вен нижних конечностей возникают редко, и, как все редкие события, их возникновение предугадать невозможно, поэтому единственный способ защититься – это знать о риске их возникновения и быть к ним готовыми.



## ЛИТЕРАТУРА

- Баешко А.А. и др. Пенная склеротерапия: история развития и современные данные. *Новости хирургии*, 2012. 20, 4: 101-110.
- Баешко А.А., Шестаков Н.Г. Пенная склеротерапия стволовых форм варикозной болезни нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2013. 19, 2: 152-158.
- Баккаглини У. Склеротерапия варикозно-расширенных вен нижних конечностей. *Флебология*, 1998. 8: 8-12.
- Беленцов, С.М. Эхо-Фоам-склеротерапия как метод устранения патологических рефлюксов при варикозной болезни нижних конечностей: ближайшие и отдаленные результаты. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2007. 13, 2: 57-60.
- Богачев В.Ю., Игнатенко С.М., Гордадзе Н.Г. Осложнения флебосклерозирующей терапии, их профилактика и лечение. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 1992. 11, 12: 55-58.
- Богачев В.Ю., Кириенко А.И., Золотухин И.А. Компрессионная склеротерапия варикозной болезни и телеангиэктазий (опыт применения препарата Фибро-Вейн и техники микросклеротерапии). *Ангиология и сосудистая хирургия*, 1997. 4: 27-30.
- Букина О.В. и др. Развивается ли после введения склерозирующего препарата тромбоз вены? *Флебология*, 2010. 1: 28-33.
- Геллер А.Н., Шаргородская А.М. Осложнения инъекционной терапии варикозного расширения вен нижних конечностей Варикоцидом. *Советская медицина*, 1970. 2: 64-66.
- Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А. Компрессионная склеротерапия (практическое руководство для врачей). Под ред. академика РАН и РАМН В.С. Савельева. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. 40 с.
- Константинова Г.Д., Богданов А.Е. Современные аспекты лечения хронических заболеваний вен. *Терапевтический архив*, 1990. 10: 125-128.
- Крылов А.Ю. и др. Компрессионная склеротерапия в комплексном лечении больных варикозной болезнью. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2000. 6, 1: 49-54.
- Наговицын, Е.С. Лечение варикозно расширенных вен Варикоцидом. *Хирургия*, 1971. 2: 60.
- Петухов В.П. Флебосклерозирующая терапия (показания и техника). ПРГ «Единство» Витебск, 1998. 110 с.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*, 2013. 7, 2: 1-47.
- Савельев, В.С. Флебология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 661 с.
- Северцев А.Н. Склеротерапия Полидоканолом как современный способ лечения варикозного расширения вен нижних конечностей. *Клинический вестник*, 1996. 2: 65-68.
- Седов В.М. и др. Синдром Николау как осложнение склеротерапии вен нижних конечностей. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*, 2010. 169, 6: 92-94.
- Серажитдинов А.Ш., Фокин А.А., Орехова Л.А. Лечение варикозной болезни, сопровождающейся стойким отеком нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2004. 10, 4: 115-119.
- Суковатых Б.С. и др. Склеротерапия сафенобедренного рефлюкса крови у больных с начальными стадиями варикозной болезни вен нижних конечностей. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*, 2008. 167, 1: 22-26.
- Феган Дж. Варикозная болезнь, компрессионная склеротерапия: Сборник трудов. М.: 1999. 660 с.
- Шиманко А.И. и др. Лазерная чрескожная фотокоагуляция телеангиэктазий различной локализации. *Флебология*, 2008. 4: 17-20.
- Шулутко А.М. и др. Применение предоперационной склеротерапии в комплексном лечении больных варикозной болезнью нижних конечностей. *Медицинская помощь*, 2000. 3: 17-20.
- Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хроническая венозная недостаточность. М.: Берг, 1999. 126 с.
- Allaf N, Welch M. Recurrent varicose veins: inadequate surgery remains a problem. *Phlebology*, 2005. 20, 3: 138-140.
- Bergan JJ, Shortell CK. Epidemiology of venous disorders. Venous and lymphatic diseases. Edited by Venous ulcers. Eds. Elsevier, 2007. 15–25.
- Bergan JJ, Weiss RA, Goldman MP. Extensive tissue necrosis following high-concentration sclerotherapy for varicose veins. *Dermatol. Surg Dermatol. Surg.*, 2000. 26: 535-542.
- Bihari I. Injection sclerotherapy for varicosities of the lower limb: 25 years of experience with 115000 injections. *Orv Hetil.*, 2007. 148, 2: 51-58.
- Bush RG et al. Major neurological events following foam sclerotherapy. *Phlebology*, 2008. 23: 189-192.
- Cavezzi A. Treatment of varicose veins by foam sclerotherapy: Two clinical series. *Phlebology*, 2002. 17, 1: 13-8.
- Ceulen RPM, Sommer A, Vernooy K. Micro-embolism during foam sclerotherapy of varicose veins. *N Engl J Med*, 2008. 358: 1525-1526.
- Cotleridge Smith P. Chronic venous disease treated by ultrasound guided foam sclerotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 2006. 32, 5: 577-583.
- De Sousa R, Dang A, Rataboli PV. Nicolau syndrome following intramuscular benzathine penicillin. *J. Postgrad. Med.*, 2008. 54, 4: 332-334.
- Fegan JJ. Varicose Veins. Compression Sclerotherapy. *Hereford*, 1990. 661 p.
- Forlee MV et al. Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. *J Vasc Surg.*, 2006. 43: 162-164.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.