

ВЕСТНИК СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

№ 2 - 2012

В России появилась должность врача по медицинской профилактике

Helicobacter pylori: все ли штаммы одинаково опасны?

Если пациент жалуется на головокружение...

Выбираем тактику медикаментозного лечения хронического риносинусита

Тема номера: ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

 **еназепам®**

**ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ
В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОГИ И БЕССОННИЦЫ**



ОАО «Валента Фарм»

119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д. 18, корп. 2
тел. (495) 933-60-80, 933-12-68 | факс (495) 933-60-81
moscowoffice@valentapharm.com | www.valentapharm.com

Регистрационное удостоверение МЗ РФ № PN 001397/01 от 07.09.2007

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

15 ЛЕТ В РОССИИ
БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ



Урсосан – это:

- препарат выбора для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- эффективный и безопасный препарат с европейским качеством, представленный в РФ компанией-производителем и отвечающий стандартам качества ЕС
- препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- включен в перечень льготных лекарственных средств Федеральной программы ДЛО/ОНЛС с 2004 года

VII Ежегодный Конгресс специалистов перинатальной медицины
Современная перинатология: организация, технологии, качество

Москва, 24–25 сентября 2012 года

VII Съезд Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины
Стратегия развития и организация перинатальной помощи
в Российской Федерации

Гостиница "Рэдиссон Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

Организаторы Конгресса

- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Российская академия медицинских наук
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
- Федерация педиатров стран СНГ
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Московское общество акушеров-гинекологов
- Российская ассоциация медицинских сестер

При поддержке

- Всемирной ассоциации перинатальной медицины (Президент – X. Carbonell-Estrany)
- Европейской ассоциации перинатальной медицины (Президент – С. P. Speer)

Президент Конгресса

Н.Н. Володин, академик РАМН, профессор

Научный комитет

Сопредседатели

Н.Н. Володин, Президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Россия)
G.C.Di Renzo, Председатель Международного научного комитета Европейской ассоциации перинатальной медицины (Италия)

Члены организационного комитета

Антонов А.Г.	Ильенко Л.И.	Савельева Г.М.
Ахмадеева Э.Н.	Каганов Б.С.	Саркисова В.А.
Байбарина Е.Н.	Ковтун О.П.	Сиротина З.М.
Башмакова Н.В.	Козлова Л.В.	Сичинава Л.Г.
Белоцерковцева Л.Д.	Курцер М.А.	Стрижаков А.Н.
Гребенников В.А.	Макаров О.В.	Сухих Г.Т.
Дегтярева М.В.	Макацария А.Д.	Чубарова А.И.
Доброхотова Ю.Э.	Медведев М.И.	Чугунова О.Л.
Дуленков А.Б.	Нургулиев Р.И.	Шабалов Н.П.
Ефимов М.С.	Рогаткин С.О.	Яцък Г.В.
Иванов Д.О.	Романенко В.А.	

В работе Конгресса примут участие

G.C.Di Renzo (Италия)
С.Р. Speer (Германия)
U. Simeoni (Франция)
A. Brann (США)

Тематика Конгресса

- Беременность высокого риска
- Принципы ведения осложненных родов
- Невынашивание беременности, преждевременные роды
- Многоплодная беременность
- Экстрагенитальные заболевания и беременность
- Оценка состояния плода при осложненной беременности
- Ультразвуковая диагностика в перинатологии
- Хирургия плода и новорожденного
- Реанимация и интенсивная терапия новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела
- Энтеральное и парентеральное питание новорожденных детей различного срока гестации

- Выхаживание и реабилитация новорожденных детей с экстремально низкой массой тела
- Гемодинамические нарушения в неонатальном периоде: предупреждение, диагностика и коррекция
- Перинатальные инфекции: профилактика, диагностика и лечение
- Задержка роста плода, ближайшие и отдаленные исходы
- Бронхолегочная дисплазия – причины, диагностика, лечение, профилактика
- Перинатальные поражения нервной системы: этиопатогенез, классификация, диагностика, профилактика, лечение
- Оценка нервно-психического развития новорожденных и детей раннего возраста
- Боль у новорожденных: диагностика, профилактика, коррекция
- Молекулярно-генетические, лабораторные и инструментальные методы диагностики в оценке и прогнозировании состояния плода и новорожденного

Официальные языки Конгресса: русский, английский (осуществляется перевод)

ВХОД НА ВСЕ ЗАСЕДАНИЯ КОНГРЕССА – СВОБОДНЫЙ!

Регистрационный взнос

Информацию о размере регистрационного взноса и реквизиты для оплаты см. на сайте www.congress-raspm.ru

Тезисы

Тезисы будут опубликованы в «Сборнике материалов VII Ежегодного Конгресса по перинатальной медицине». Требования к оформлению и условия публикации тезисов см. на сайте www.congress-raspm.ru.

Постеры

В рамках Конгресса пройдет постерная сессия. Правила оформления постеров см. на сайте www.congress-raspm.ru. Участие в постерной сессии бесплатно. Присланные резюме постерных докладов будут включены в сборник материалов Конгресса.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей медицинской техники и оборудования, лекарственных препаратов и витаминов рецептурного и безрецептурного отпуска, средств для ухода за новорожденными и средств личной гигиены для беременных, продуктов детского и лечебного питания для беременных и кормящих матерей и др.

Участие в научной программе

E-mail: mvdegtiareva@gmail.com
Профессор Дегтярева Марина Васильевна

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Телефон: +7(495) 517-7055
Телефон/Факс: +7(495) 660-6004
E-mail: mtv@mm-agency.ru
Макарова Татьяна Владимировна

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице. Вопросами визовой поддержки и бронирования гостиниц для участников Конгресса занимается компания ООО «Московский Деловой Центр».

Адрес: Россия, 121099, Москва, 1й Смоленский пер. 24
Тел./Факс: (495) 600 3100 (доб. 118)
E-mail: maria@moscowbc.ru
Широкова Мария

Дополнительная информация на сайте www.congress-raspm.ru



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

№ 2 – 2012

ВЕСТНИК СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ



В России появилась должность врача по медицинской профилактике

Helicobacter pylori: все ли штаммы одинаково опасны?

Если пациент жалуется на головокружение...

Выбираем тактику медикаментозного лечения хронического риносинусита

Тема номера: ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

И.Н. Денисов (главный редактор, академик РАМН, профессор)
Б.В. Агафонов (зам. главного редактора, Москва)
А.А. Стремоухов (зам. главного редактора, Москва)
Н.В. Топчий (ответственный секретарь)
 Г.Е. Ройтберг (Москва) О.Ю. Кузнецова (С.-Петербург)
 Г.П. Арешев (Москва) О.М. Лесняк (Екатеринбург)
 Г.И. Нечаева (Омск) Г.В. Шавкута (Ростов-на-Дону)
 Б.Л. Мовшович (Самара) Г.И. Лысенко (Киев)
 О.П. Щепин (Москва) А.П. Байда (Ставрополь)
 М.С. Доценко (С.-Петербург) Л.М. Житникова (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.И. Черниенко (Москва) О.В. Андреева (Москва)
 А.В. Шабров (С.-Петербург) А.А. Джумагазиев (Астрахань)
 А.А. Абдуллаев (Махачкала) О.Н. Сигитова (Казань)
 В.Р. Вебер (Великий Новгород) Т.В. Заугольников (Москва)
 Е.В. Панфилова (Томск) Е.В. Казакевич (Архангельск)
 П.Г. Петрова (Якутск) Т.В. Болотнова (Тюмень)
 И.В. Юбрина (С.-Петербург) Н. Нармухамедова (Ташкент)
 Ю.А. Коротков (Москва) А. Юргутис (Клайпеда)
 В.П. Сажин (Тульская обл.) Н.Н. Шевцова (Московская обл.)
 С.А. Чорбинская (Москва) Н.В. Сулонова (Чебоксары)
 Ю.М. Комаров (Москва) Н.Н. Симонова (Москва)
 Т.А. Протопопова (Москва) В.И. Стародубов (Москва)
 С.А. Бабанов (Самара)

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

А. Синичкин – исполнительный директор проекта
 Н. Маркотенко – руководитель проекта
 (nikitina1404@yandex.ru)
 О. Парпара – шеф-редактор
 А. Князева – выпускающий редактор
 А. Лозовская – журналист
 И. Смирнов – журналист
 Т. Афонкин – дизайнер
 Е. Самойлова – корректор
 Т. Кудрешова – подписка и распространение
 (e-mail: podpiska@webmed.ru)

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Адрес редакции:
 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515
 Тел.: (495) 234-07-34 www.webmed.ru
 Тираж 20 000 экз.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник семейной медицины» и письменное разрешение редакции обязательны.
 Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №77-18324 от 21 сентября 2004 г.

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ СЕГОДНЯ

Helicobacter pylori: опасность и возможная польза... 4

История открытия бактерии Helicobacter pylori и ее роли в развитии гастрита и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Лекция лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине, профессора клинической микробиологии Университета Западной Австралии Барри Джеймса МАРШАЛЛА.

Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения РФ по профилактической медицине, д.м.н., профессор С.А. Бойцов: «В наши задачи сегодня входит не только создание центров профилактики, но и обеспечение их нормального функционирования»... 8

Неинфекционные заболевания и здоровье населения России... 10
 С 30 марта 2012 г. введена должность врача по медицинской профилактике. На конференции обсуждались организационные и практические вопросы медицинской профилактики неинфекционных заболеваний.

Алкоголь и беременность: ответственность врача... 16

Итоги Российско-французской конференции по предотвращению потребления алкоголя и табака во время беременности.

Медицинские новости... 22

ТЕМА НОМЕРА: ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, А.А. ЧУРИКОВА

Особенности алкогольной болезни печени и неалкогольной болезни печени... 26

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ

Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности... 32

Л.А. ЗВЕНИГОРОДСКАЯ, Е.А. ЧЕРКАШОВА

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски... 40

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

М.Ю. ДРОБИЖЕВ, А.А. ОВЧИННИКОВ, А.В. ФЕДОТОВА

Энантиомеры или рацематы?... 48

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

М.А. ПАНЯКИНА, А.Ю. ОВЧИННИКОВ

Муколитическая терапия в лечении больных хроническим риносинуситом... 54

К.Б. СУЛТОНОВА, М.А. ПАНЯКИНА

Изменение акустических характеристик голоса у подростков в препубертатном, пубертатном и постпубертатном периодах... 58

ФОРУМ (КОНФЕРЕНЦИИ, ВЫСТАВКИ, СЕМИНАРЫ)

Н.С. АЛЕКСЕЕВА, О.Д. ОСТРОУМОВА, С.В. МОРОЗОВА, О.М. ДРАПКИНА

Головокружение: симптом или диагноз? Тактика ведения пациента... 62

Р.С. КОЗЛОВ, Т.С. ПЕРЕПАНОВА, Л.А. СИНЯКОВА, А.З. ВИНАРОВ, В.В. АРХИПОВ

Новые подходы к лечению и профилактике внебольничных инфекций нижних мочевых путей у амбулаторных пациентов... 68

Helicobacter pylori: опасность и возможная польза



Барри Джеймсу Маршаллу было присуждено звание «Почетный профессор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» в знак признания особых заслуг и в благодарность за существенный вклад в решение глобальных проблем здравоохранения.

Открывая лекцию, профессор Барри Джеймс Маршалл процитировал американского историка Дэниэла Бурстина: «Главным препятствием на пути познания является не невежество, а иллюзия знания».

Действительно, на протяжении длительного времени врачи считали, что им известны причины язвенной болезни. К числу таких причин относили стресс, неправильное питание, алкоголь, а также генетическую предрасположенность.

Бактерия *Helicobacter pylori* имеет широкое распространение во всем мире, доля инфицированных людей варьирует в зависимости от страны. В развитых странах встречаемость *Helicobacter pylori* составляет менее 50% (как правило, 20–30%), в Китае достигает 80%, а в экономически отсталых странах, например Бангладеш, эта бактерия еще более рас-

13 июня 2012 г. в Москве в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова с лекцией выступил лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине, профессор клинической микробиологии Университета Западной Австралии Барри Джеймс МАРШАЛЛ. Его доклад был посвящен истории открытия бактерии *Helicobacter pylori*, ее роли в развитии гастрита и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Именно за это открытие в 2005 г. профессор Маршалл был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине.

пространена. Россия занимает промежуточное положение: *Helicobacter pylori* обнаружена у 60% населения.

О распространенности язвенной болезни в развитых странах свидетельствует статистика. Так, по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, в течение жизни это заболевание диагностируется у одного из 10 американцев. В год фиксируется 1 млн госпитализаций и 6500 смертей, причиной которых является язвенная болезнь. Ежегодные затраты на лечение этого заболевания составляют в США порядка 6 млрд долларов: 3 млрд долларов – затраты на госпитализацию, 2 млрд долларов – расходы на прием у врачей, 1 млрд долларов – потери от снижения производительности труда.

Открытию *Helicobacter pylori* как возбудителя язвенной болезни предшествовали наблюдения Джея Робина Уоррена, который обнаружил у больных язвенной болезнью серебристые пятна на слизистой оболочке желудка. Поначалу бактерию идентифицировать не удавалось, но затем ее определили как *Campylobacter pyloridis* (прежнее название *Helicobacter pylori*). В 1982 г. Маршалл и Уоррен установили наличие бактерии у 18 из 22 обследованных пациентов с язвой желудка (77%) и у 13 пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки (100%). В то же время при обследовании 16 здоровых людей *Helicobacter pylori* встречалась только у 8 (50%)¹.

В тот период в качестве лекарственных средств для лечения язвенной болезни широко применялись антагонисты гистаминовых рецепторов 2 типа, в частности Тагамет и Зантак. Объем продаж этих препаратов достигал рекордных для своего времени

¹ Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastric and peptic ulceration // Lancet. 1984. Vol. 1. № 8390. P. 1311–1315.

В.И. Скворцова, министр здравоохранения Российской Федерации:

«Доктор Маршалл не только великий ученый, но и великий человек, вся жизнь которого посвящена медицине, микробиологии. В то время, когда доктор Маршалл начинал свои исследования, в медицине господствовало представление о жестком разделении болезней на соматические и инфекционные. Но вопреки преобладающему мнению доктор Маршалл сделал предположение о том, что соматическая болезнь может вызываться инфекционным агентом. Первоначально его гипотезу, как не укладывающуюся в привычные рамки, отвергали многие ученые. Считалось, что микроорганизмы не могут проявлять физиологическую активность в сильноокислой среде. Однако доктор Маршалл в ходе опыта, проведенного на себе, продемонстрировал собственную правоту. Не каждый человек способен пожертвовать собой в такой степени. Доктору Маршаллу удалось доказать, что микроорганизмы в кислой среде желудка не только проявляют активность, но и вызывают такие реакции человеческого организма, которые затем начинают сами себя поддерживать».



сумм – более 1 млрд долларов в год. Эти препараты не излечивали больных, а только улучшали состояние пациентов. Язвы затягивались, когда прекращалось выделение желудочной кислоты, но в случае прекращения приема препаратов они развивались быстрее, чем до лечения. Таким образом, пациенты попадали в зависимость от этих препаратов на всю жизнь, при обязательном ежедневном приеме и постепенном увеличении доз. Такое положение вполне устраивало фармацевтические компании.

На начальном этапе работы (был обследован 31 пациент) Маршалл и Уоррен задавались вопросом: будет ли принято научным сообществом новое объяснение причин возникновения язвенной болезни, противоречащее устоявшимся взглядам? Первая попытка публикации результатов исследования в 1983 г. закончилась неудачей: статью отвергли. Большинство ученых в то время полагали, что высокая кислотность не позволяет каким-либо бактериям жить в желудке. Следовало искать дополнительные доказательства. При этом Маршалл опирался на постулат Роберта Коха, который еще в 1882 г. заявил: «Чтобы доказать болезнетворность бактерии, нужно инфицировать ею подопытное животное». Однако его попытка вызвать язвенную болезнь у поросят не увенчалась успехом.

Следующий этап в исследованиях датировался 1984 г. Маршалл поставил опыт на себе, выпив чашку Петри с бактериями *Helicobacter pylori*. Симптомами, которые он почувствовал через несколько дней, были тошнота и рвота. На 8-й день в желудке развилось воспаление, а на 10-й день в ходе обследования были обнаружены серебристые пятна бактерии-возбудителя. К счастью для Маршалла, дальше га-

стрига развитие заболевания у него не пошло, и на 14-й день экспериментатор выздоровел².

Результаты проведенного исследования повысили интерес к *Campylobacter pyloridis*. Бактерию исследовали молекулярные генетики, установившие ошибочность причисления ее к роду *Campylobacter*, и в 1989 г. бактерия получила свое современное название – *Helicobacter pylori*.

В 1990–1993 гг. в США и Европе провели плацебоконтролируемые, двойные слепые клинические исследования для уточнения гипотезы о важной роли бактерии *Helicobacter pylori* в развитии язвенной болезни. Установлено, что процент рецидивов у зараженных этой бактерией пациентов через год после антибактериального лечения снижался до 20, а у незараженных держался выше 80. Таким образом, точка зрения Маршалла и Уоррена нашла подтверждение.

Профессор Маршалл особо подчеркнул, что его наблюдения и опыт исследований его коллег полностью опровергли популярное ранее представление о генетической предрасположенности к язвенной болезни. Он указал, что бактерия *Helicobacter pylori* нередко передается от одного члена семьи другому и особенно часто – от матери к ребенку. Эта гипотеза объясняет возникновение иллюзии генетического наследования язвенной болезни, которая в настоящее время сдана в архив.

Воздействие *Helicobacter pylori* на организм может быть различным. Язва возникает в условиях обильной секреции кислоты и полостной инфекции. Для развития рака нужны другие предпосылки: большая продолжительность существования инфекции, метаплазия, атрофия и низкая секреция кислоты. Бактерия *Helicobacter pylori* вызывает также гастрит, ■

² Marshall B.J., Armstrong J.A., McGeachie D.B., Glancy R.J. Attempt to fulfill Koch postulates for pyloric *Campylobacter* // Med. J. Aust. 1985. Vol. 142. № 8. P. 436–439.

Наиболее действенными антибиотиками против *Helicobacter pylori* профессор Маршалл считает амоксициллин, соединения висмута и тетрациклин. Бактерия практически никогда не приобретает резистентность к этим лекарственным средствам. Как показывают многочисленные наблюдения, численность *Helicobacter pylori* в случае применения амоксициллина или соединений висмута на 4-е сутки падает до величины, очень близкой к нулю.

который при данной инфекции является первичным заболеванием и возникает задолго до язвы и тем более до рака.

Можно указать три возможных пути развития событий в зависимости от кислотности в желудке зараженного *Helicobacter pylori* человека. При высокой кислотности развивается пептидная язва (вероятность – 10%). При нормальной кислотности у большинства (80% всех людей с *Helicobacter pylori*) выявляется не много симптомов, но у меньшинства (5%) возникает неязвенная диспепсия. При низкой кислотности, которая отмечается у 5% зараженных *Helicobacter pylori* людей, симптомов также мало, но велик риск возникновения рака.

Рак, возможно, развивается по краям островков кишечной метаплазии. В одной из научных работ (опыты на мышах) приведены доказательства того, что происходящие из костного мозга стволовые клетки могут вызвать рак желудка³.

Как показали данные японских исследователей, не всякий человек – носитель *Helicobacter pylori* в одинаковой степени подвержен риску развития рака желудка. Вероятность рака в течение 12 лет наблюдения довольно значительна при язве желудка и неязвенной диспепсии. При этих диагнозах частота развития рака одинаковая и несколько превышает 3%. В то же время при язве двенадцатиперстной кишки вероятность возникновения рака практически нулевая⁴.

Профессор Маршалл задался вопросом, существует ли неканцерогенная *Helicobacter pylori*? Имеются данные о том, что далеко не все штаммы *Helicobacter pylori* одинаково опасны. Степень патогенности зависит от наличия в геноме определенного участка (Cag A), не обязательного для данного вида. В XXI веке кажется возможным иметь «безопасную» *Helicobacter*. По мнению лектора, она может быть использована для лечения туберкулеза, СПИДа, гриппа, гепатита С, малярии и столбняка. Возможные способы применения – вакцины, суперпробиотики.

В одном из исследований выявлена обратная связь между позитивной серологической реакцией на *Helicobacter pylori* и заболеваемостью астмой у детей 3–13 лет. Позитивная реакция на *Helicobacter pylori* у детей также обратно пропорциональна риску

возникновения чихания, аллергического ринита и дерматита, экземы и сыпи⁵.

Однако организм больных язвенной болезнью необходимо освобождать от *Helicobacter pylori*. Это обязательное условие подлинного излечения язвы, которое стало возможным только после выяснения настоящих причин язвенной болезни. Профессор Маршалл рекомендовал для этой цели использовать антибиотик амоксициллин (1 г дважды в день) вместе с ингибитором протонного насоса омепразолом. Прием амоксициллина в сочетании с 20 мг омепразола два раза в день обеспечивает 50%-ную вероятность излечения. Если при данной схеме терапии повысить дозу омепразола до 40 мг два раза в сутки, то вероятность исцеления составит 60%. А прием (наряду с амоксициллином) омепразола по 80 мг два раза в сутки или по 40 мг три раза в сутки увеличивает вероятность эрадикации *Helicobacter pylori* уже до 80%.

Профессор Маршалл считает наиболее действенными антибиотиками против *Helicobacter pylori* амоксициллин, соединения висмута и тетрациклин. По его мнению, бактерия практически никогда не приобретает резистентность к этим лекарственным средствам.

Напротив, данная бактерия легко вырабатывает резистентность к кларитромицину, метронидазолу, фторхинолонам (левофлоксацину, ципрофлоксацину) и рифамицинам (рифабутину, рифаксимину). Поэтому профессор Маршалл посоветовал использовать эти препараты только однократно, в одном курсе лечения, и не применять их повторно в случае неудачи.

Для повторного лечения в случае неудачи первой попытки профессор Маршалл рекомендовал комбинацию рабепразола (20 мг три раза в сутки в течение 10 дней), амоксициллина (1 г три раза в сутки в течение 10 дней), рифабутину (150 мг дважды в сутки в течение 5 дней) и ципрофлоксацина (500 мг дважды в сутки в течение 5 дней).

Как показывают многочисленные наблюдения, численность *Helicobacter pylori* в случае применения амоксициллина или соединений висмута на 4-е сутки падает до величины, очень близкой к нулю.

Наиболее точный диагноз, позволяющий установить наличие или отсутствие в организме человека этой бактерии, может быть сделан на основе серологических тестов крови и мочи.

Профессор Маршалл сообщил, что вакцины против *Helicobacter pylori* не существует.

Лекция выдающегося микробиолога, профессора клинической микробиологии Университета Западной Австралии Барри Джеймса Маршалла еще раз доказывает простую истину: новые достижения в науке не даются легко. Приходится преодолевать упорное сопротивление сторонников старых, «общепринятых» взглядов и даже в некоторых случаях рисковать собственным здоровьем. Но в итоге новые открытия позволяют улучшить здоровье миллионам людей. 

³ Houghton J., Stoicov C., Nomura S., Rogers A.B., Carlson J., Li H., Cai X., Fox J.G., Goldenring J.R., Wang T.C. Gastric cancer originating from bone-marrow derived cells // Science. 2004. Vol. 306. № 5701. P. 1568–1571.

⁴ Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., Taniyama K., Sasaki N., Schlemper R.J. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 11. P. 784–789.

⁵ Chen Y., Blaser M.J. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma // J. Infect. Dis. 2008. Vol. 198. № 4. P. 553–560.

12-14 сентября 2012



Правительство Волгоградской области
Администрация Волгограда
Волгоградский государственный медицинский университет
НП "Национальная организация дезинфекционистов"
Выставочный центр "Царицынская ярмарка"

**XXIII специализированная
межрегиональная выставка**

МЕДИЦИНА

и ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

ВОЛГОГРАД

Дворец Спорта



В рамках выставки
специализированная экспозиция

ЗДОРОВЬЕ МАМЫ И МАЛЫША

Генеральный
информационный партнер



www.zarexpo.ru

ВЦ "ЦАРИЦЫНСКАЯ ЯРМАРКА"

Волгоград, пр. Ленина, 65

Тел./факс: (8442) 26-50-34, e-mail: olga@zarexpo.ru



Профессор С.А. БОЙЦОВ: «В наши задачи сегодня входит не только создание центров профилактики, но и обеспечение их нормального функционирования»

Профилактическая медицина является одним из наиболее динамично развивающихся направлений. Возможно, пройдет совсем немного времени, и важность профилактической работы осознают не только врачи, но и пациенты. О том, какие усилия по пропаганде здорового образа жизни предпринимаются уже сегодня, рассказывает главный внештатный специалист Министерства здравоохранения РФ по профилактической медицине, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦПМ) Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор С.А. БОЙЦОВ.



– Сергей Анатольевич, в рамках конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» состоялось заседание профильной комиссии по профилактической медицине. Скажите, пожалуйста, какие проблемы

обсуждались на этом заседании и чего следует ждать специалистам, занятым в профилактической медицине?

– Я хотел бы отметить, что заседания комиссии по профилактической медицине проводятся регулярно, даже в этом году их, включая прошедшее в рамках конференции, было два. Поэтому ждать каких-то судьбоносных решений и резких поворотов не стоит, работа ведется в штатном режиме. Но назвать последнее из числа состоявшихся заседаний стратегическим все-таки можно, поскольку на нем обсуждались важнейшие для российской профилактической медицины вопросы взаимодействия различных структур, занимающихся оказанием профилактической медико-санитарной помощи населению.

Дело в том, что этих структур должно быть достаточно много. Помимо центров здоровья (сегодня в России их 502) должна быть создана сеть кабинетов, отделений и центров медицинской профилактики. Центры здоровья – это специализированные заведения, куда люди главным образом обращаются самостоятельно, чтобы выявить наличие факторов риска и получить рекомендации по их коррекции, определить функциональные резервы организма и т.д. А центры медицинской профилактики – это специальные структуры, которые должны заниматься координационно-методической деятельностью по медицинской профилактике во всех субъектах РФ.

К сожалению, пока такие организационные центры имеются только в 60 регионах нашей страны. К тому же – и это очень плохо – функционирующие центры работают гораздо менее эффективно, чем должны были. Причины – кадровые проблемы: в некоторых центрах работает 5–6 человек вместо 50–60,

или они объединены с врачебно-физкультурными диспансерами или медицинскими информационно-аналитическими центрами, а фактически – подавлены этими структурами. То есть в наши задачи сегодня входит не только создание центров профилактики, но и обеспечение нормального функционирования этих центров там, где они уже созданы. И конечно, как я уже говорил, проблема взаимодействия между этими центрами и другими структурами, работающими в области профилактической медицины, пока не потеряла актуальности.

Правда, прежде чем мы наладим взаимодействие с кабинетами медицинской профилактики, предстоит их создать. На сегодняшний день таких кабинетов в стране практически нет, а планируется открыть не менее двух тысяч.

– Собираетесь ли вы взаимодействовать с организациями пациентов?

– Да, разумеется. И школы здоровья, и кабинеты и отделения профилактической медицины должны плотно сотрудничать с организациями пациентов. Эта связь необходима при разработке и реализации региональных программ в субъектах РФ. Как мне кажется, организации пациентов и общество защиты прав потребителей должны стать своеобразным зеркалом, в котором мы сможем увидеть результаты нашей работы. Мы нуждаемся в конструктивной критике.

– А как вы намерены решать кадровый вопрос, который, возможно, встанет очень остро – ведь специальность «врач профилактической медицины» появилась буквально на днях?

– Я думаю, что в большинстве кабинетов профилактической медицины будут работать фельдшеры. Для этого есть соответствующая нормативная база – приказ Министерства здравоохранения РФ, разрешающий заниматься работой в профилактическом кабинете не только врачам, но и фельдшерам.

Если же говорить об отделениях медицинской профилактики, то они представляют собой скорее функциональные структуры, занимающиеся диспансеризацией. В такие отделения на время будут «стекается» все нужные специалисты – неврологи, хирурги, эндокринологи – и проводить необходимые обследования. Кабинеты медицинской профилактики в некотором смысле станут частью соответствующих отделений, но при этом функционирующей постоянно. И в такие кабинеты пациенты будут приходить для выявления и коррекции поведенческих факторов риска.

– Из каких информационных источников пациенты будут узнавать о существовании кабинетов профилактической медицины?

– В первую очередь – во время посещения поликлиники. Приходит человек, например, на прием к терапевту по поводу обострения язвенной болезни. А доктор не только назначает ему лечение, но и рекомендует обратить внимание на коррекцию управляемых факторов риска, обратиться к врачу или фельдшеру, занимающемуся профилактической медициной. Это вполне реально сделать в рамках существующей системы ОМС, более того, уже сегодня граждане России имеют полное право на консульта-

тивную помощь по коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

– А в чем заключается эта помощь? Разве нужен специальный врач, который расскажет об уже известном всем факте, что избыточный вес и курение увеличивают риск инфаркта?

– Пациентам нужны не общие фразы, а конкретные рекомендации, как именно изменить режим питания, сколько нужно двигаться в течение дня, какая активность полезна – ответить на все эти вопросы участковый терапевт может не всегда, хотя бы потому, что у него просто нет достаточного количества времени.

Конечно, большая часть пациентов, попадающих в группы высокого риска ССЗ, уже наблюдается у эндокринолога или кардиолога по месту жительства. Однако каждый из этих специалистов дает рекомендации, направленные на решение более узких проблем. Скажем, пациенту с диабетом эндокринолог может посоветовать внести коррективы в рацион с тем расчетом, чтобы снизить уровень глюкозы в крови, в плане снижения веса предложенная эндокринологом диета может оказаться не очень эффективной. Еще сложнее ситуация с отказом от курения: бросить курить советуют все врачи, а дать конкретные рекомендации по избавлению от табачной зависимости не может никто.

– Но прежде чем врач даст рекомендации пациенту, он сам должен их получить. Какие научные общества в нашей стране занимаются проблемой медицинской профилактики и разработкой рекомендаций?

– В основном вопросами профилактики занимаются два научных общества: Общество сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации, которое совместно со специалистами Центра профилактической медицины в прошлом году выпустило рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации. Кроме того, существует еще Российское национальное общество кардиореабилитации и вторичной профилактики.

Усилиями этих обществ не только ведется разработка клинических рекомендаций и дальнейшее их внедрение, но и организуются конгрессы по профилактической медицине. Одно из последних таких мероприятий, адресованное в первую очередь специалистам Сибирского региона, было организовано Национальным научным обществом «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» в начале июня в Барнауле.

– Представители каких специальностей составляют аудиторию конференций по профилактической медицине?

– Так как специальность «врач профилактической медицины» появилась совсем недавно, специалистов с соответствующими сертификатами пока просто нет. Так что наши конференции посещают в первую очередь терапевты. Но уже скоро ситуация изменится, хотя бы потому, что в новой государственной программе развития здравоохранения РФ, которая будет принята в 2013 году, подпрограммой номер один является профилактика неинфекционных и инфекционных заболеваний. 

Беседовала А. Лозовская



Неинфекционные заболевания и здоровье населения России

17–18 мая 2012 г. в Москве в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины (ГНИЦПМ) Минздравсоцразвития России состоялась Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» совместно с расширенным заседанием Профильной комиссии Минздравсоцразвития России по профилактической медицине. В числе организаторов конференции выступили Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Департамент здравоохранения г. Москвы, ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России, Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Национальное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация» и Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). В программу конференции вошли научные симпозиумы, пленарные и секционные заседания. В рамках мероприятия прошел конкурс молодых ученых. В дни конференции в фойе ГНИЦПМ работала выставка, на которой была представлена продукция фармацевтических компаний и компаний, производящих товары для здоровья.



На торжественном открытии, с которого началась работа конференции, с приветственным словом к участникам обратились заместитель директора Департамента организации медицинской профилактики, медицинской помощи и развития здравоохранения Минздрава России Л.А. МИХАЙЛОВА, президент РосОКР профессор Д.М. АРОНОВ, президент Национального общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация», профессор Ю.М. ПОЗДНЯКОВ, отметивший, что деятельность российских специалистов, направленная на профилактику неинфекционных заболеваний, не осталась незамеченной мировым научным сообществом, и наши ученые получили благодарность от Европейского общества кардиологов (ESC).

Профилактика неинфекционных заболеваний

Научно-практическую часть пленарного заседания открыло выступление Л.А. Михайловой, в котором затрагивались вопросы профилактики неинфекционных заболеваний и формирования здорового образа жизни. Профилактическая медицина является направлением, продемонстриро-

вавшим серьезные результаты и требующим дальнейшей работы и пристального внимания. Ключевая роль профилактической медицины закреплена и законодательно: в вышедшем 21 ноября 2011 г. Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан РФ» был впервые сформулирован приоритет профилактики в сфере охраны здоровья, а приказ Минздрава России от 15 мая 2012 г. «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» классифицирует первичную помощь как «основу системы оказания медицинской помощи». Одно из приложений к данному приказу определяет правила деятельности отделений (сети кабинетов) медицинской профилактики (сотрудники данной структуры будут, прежде всего, заниматься организацией диспансеризации и раннего выявления заболеваний, а также лиц, имеющих факторы риска развития заболевания), в то время как другое приложение к приказу определяет процесс создания и функционирования центров здоровья для взрослых – структуры, занимающейся реализацией мероприятий по формированию у населения здорового образа жизни, в том числе нацеленных на снижение потребления алкоголя и табака. Немаловажным является еще одно изменение нормативной базы: приказ Минздравсоцразвития от 30 марта

2012 г. дополнил номенклатуру должностей медицинского персонала позицией «врач по медицинской профилактике».

На сегодняшний день уже сформирован список главных специалистов по профилактике и подготовлены методические рекомендации, то есть организационная и нормативная базы такого важного направления медицины, как профилактика, уже созданы. В соответствии с Указом Президента РФ, Кабинет министров РФ должен обеспечить к 2018 г. снижение показателей смертности от болезней системы кровообращения до 649,4 случаев на 100 тыс. населения. Кроме того, данный указ предполагает снижение смертности от новообразований (в том числе злокачественных) – до 192,8 случаев на 100 тыс. населения, туберкулеза – до 11,8 случаев на 100 тыс. населения, а также от дорожно-транспортных происшествий.

Проблеме эпидемии неинфекционных заболеваний был посвящен доклад главного внештатного специалиста по профилактической медицине Минздравсоцразвития России, директора ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России, профессора С.А. БОЙЦОВА. С 2003 г. в нашей стране наблюдается тенденция снижения смертности от болезней системы кровообращения. За прошедшее время смертность от данной группы заболеваний снизилась на 18%, однако,

Современные методы лечения – медикаментозные, эндоваскулярные, хирургические – не устраняют причины, вызвавшей ССЗ, поэтому риск сосудистых катастроф у пациента остается высоким, что еще раз указывает на необходимость профилактики ССЗ даже у больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт.

чтобы достичь уровня 1991 г., необходимо уменьшить данный показатель еще на 15%. Тревогу вызывает тот факт, что уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в нашей стране по-прежнему является самым высоким среди стран Восточной и Западной Европы.

При сохранении имеющейся тенденции снижения уровня смертности в России (показатель естественной убыли населения за 2002–2012 гг. снизился с 6,5 до 1 человека на 10 тыс. граждан) рождаемость превысит уровень смертности лишь к 2016 г. Ведущую роль в структуре смертности российского населения на сегодняшний день играют артериальная гипертензия и ее осложнения, а также гиперхолестеринемия, курение (курят около 70% российских мужчин) и погрешности в диете и образе жизни.

Опыт ряда стран, например Финляндии, указывает на то, что борьба с курением, профилактика артериальной гипертензии и заболеваний, связанных с повышением уровня общего холестерина, существенно снижают уровень смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы в популяции. Фактором, влияющим на эффективность принимаемых мер, является увеличение количества людей, страдающих ожирением и сахарным диабетом (СД), также наблюдающееся в развитых странах. Данные, полученные зарубежными специалистами по профилактической медицине, и собственный российский опыт развития данного направления должны использоваться для повышения результативности внедряемых мероприятий, нацеленных на профилактику заболеваний и формирование здорового образа жизни. Кроме того, ожи-

даемое развитие отделений (сети кабинетов) медицинской профилактики и обучение медицинского персонала работе в этих структурах также будут способствовать раннему определению факторов риска развития ССЗ и своевременному выявлению больных.

Профилактическая кардиология

Профилактическая кардиология переживает непростой период, фактически находясь на стадии перехода от накопления знаний к фазе активного их распространения и применения. О том, как это происходит в нашей стране, о достижениях, несбывшихся надеждах и парадоксах профилактической медицины рассказал руководитель отдела ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России, академик РАМН Р.Г. ОГАНОВ.

Опыт прошлых лет показывает, что наблюдаемая сегодня эпидемия ССЗ в основном обусловлена особенностями образа жизни и реализацией связанных с образом жизни факторов риска. Вместе с тем доказано, что модификация образа жизни и устранение, насколько это возможно, факторов риска замедляют развитие ССЗ как до, так и после появления клинических симптомов. Анализ эпидемиологических данных указывает на то, что заболеваемость и смертность от ССЗ в сравнительно небольшой степени зависят от генетической предрасположенности: у мигрантов показатели заболеваемости ССЗ и смертности от них приобретают характер, свойственный той стране, в которую они переехали, при этом эпидемия ССЗ постепенно стихает в развитых странах и нарастает в развивающихся.

Такие заболевания, как инфаркт миокарда и инсульт, чаще всего являются результатом атеросклероза. Современные методы лечения – медикаментозные, эндоваскулярные, хирургические – не устраняют причины, вызвавшей ССЗ, поэтому риск сосудистых катастроф у пациента остается высоким, что еще раз указывает на необходимость профилактики ССЗ даже у больных, перенесших инфаркт миокарда или инсульт. Однако по мере появления новых научных данных о профилактике ССЗ становится ясно, что не все фак-

торы риска воздействуют именно так, как принято было считать 10–20 лет назад. Известно, что ожирение увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий. Однако метаанализ 40 исследований, в которых принимали участие больные с ишемической болезнью сердца (ИБС), показал, что наибольшему риску подвергались те из них, чей индекс массы тела (ИМТ) составлял менее 20 кг/м². Наименьшая же смертность наблюдалась в группе с ИМТ 25–29,9 кг/м², то есть среди пациентов с избыточным весом, как правило, получающих рекомендацию снизить вес хотя бы до 24,9 кг/м². Эти данные указывают на то, что, казалось бы, уже доказанные факторы риска ССЗ изучены недостаточно, и для прояснения их роли необходимы дополнительные исследования.

Реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ситуациям, когда предупредить развитие ССЗ не удалось и больной, страдающий сопутствующей патологией, нуждается в реабилитации, был посвящен доклад профессора Д.М. Аронова, продолживший пленарное заседание. Проблема коморбидности чрезвычайно актуальна: в молодой группе сегодня насчитывается в среднем 2,8, а в старшей – 6,4 заболеваний на пациента, к тому же их количество в последние годы увеличивается. Доказано, что наличие сопутствующих заболеваний достоверно увеличивает риск смерти от острого инфаркта миокарда приблизительно в 2 раза и осложняет проведение аортокоронарного шунтирования и внутривидеокоронарных вмешательств. Важную роль в реабилитации коморбидных пациентов может сыграть адекватно подобранная физическая нагрузка: считается доказанным, что физические тренировки обладают большим количеством плеiotропных эффектов, чем статины и бета-блокаторы.

Тема реабилитации больных была продолжена в докладе профессора Ю.М. Позднякова. В качестве примера удачного внедрения профилактических мер борьбы с ССЗ он привел опыт Северной Карелии (Финляндия). Развернутая в этой стране общегосударственная программа профилактики суще-

ственно сократила смертность от ССЗ и увеличила продолжительность жизни. В развитых странах рекомендации по профилактике неинфекционных заболеваний выходят каждые 5–7 лет, в России это впервые было сделано в 2011 г. Для успеха популяционных профилактических мероприятий необходимы усилия не только врачей, но и общественных институтов, а чтобы это отразилось на популяции в целом, должно пройти время.

В своем выступлении главный внештатный терапевт Департамента здравоохранения г. Москвы В.П. ТЮРИН рассказал о роли терапевта в совершенствовании профилактики неинфекционных заболеваний. Еще в 1980-х гг. было проведено исследование, показавшее, что профилактика ИБС путем коррекции основных факторов риска способна снизить общую смертность на 22,2%, а смертность от ССЗ – на 41,3%. В достижении этого результата сыграли роль не только коррекция факторов риска, но и повышение эффективности медикаментозной профилактики, которое произошло за 15 лет, то есть за время проведения исследования.

Важна не только профилактика, но и ранняя диагностика ССЗ. По мере распространения технологии стентирования коронарных артерий своевременное выявление больных с ИБС может помочь отсрочить или предотвратить развитие инфаркта миокарда, продлив тем самым годы активной жизни. Но для раннего выявления пациентов, страдающих ИБС, также необходимы эффективно действующие отделения (сеть кабинетов) медицинской профилактики.

Метаболический синдром как фактор риска

Доклад профессора Санкт-Петербургского государственного медицинского университета Е.И. БАРАНОВОЙ «Метаболический синдром в клинической практике. Стратегия лечения и профилактики» завершил работу пленарного заседания конференции. Метаболический синдром является важным фактором риска развития ССЗ и сахарного диабета (СД) 2 типа, его наличие в 4 раза увеличивает риск развития ИБС и более чем в 2 раза – вероятность инсульта. Распространенность

метаболического синдрома среди взрослого (30–55 лет) населения Санкт-Петербурга, отметила профессор Е.И. Баранова, составляет около 40%. Эффективными способами профилактики и лечения метаболического синдрома являются средиземноморская диета, влияющая на все компоненты синдрома, и физическая нагрузка – сочетание рационального питания и физической активности равноценно по эффективности одному гипотензивному препарату.

На секционных заседаниях, вошедших в научную программу конференции, поднималась тема профилактики ССЗ у «сложных» пациентов. Заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России, профессор О.Н. ТКАЧЕВА рассказала о проблеме профилактики сердечно-сосудистых катастроф у пациентов высокого кардиоваскулярного риска, подчеркнув, что терапия для таких больных должна подбираться с учетом плейотропных эффектов лекарственных средств.

На одном из заседаний по теме микрососудистых осложнений тронула проблему макрососудистых осложнений СД. Она подчеркнула важность снижения уровня гликированного гемоглобина. Данный показатель является одним из ключевых, поскольку отражает также уровень гликированности базальных мембран, белков матрицы и других компонентов клетки. На ранних стадиях данные изменения обратимы, но по мере развития гликемии количество прореагировавших с глюкозой белков растет, ухудшая функционирование организма больного. Доказано также, что повышение уровня гликированного гемоглобина даже на 1% существенно ухудшает жизненный прогноз, сокращая ожидаемую продолжительность жизни практически в два раза.

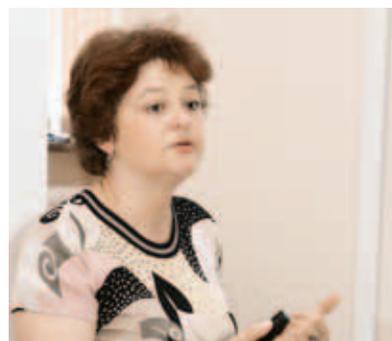
Профессор кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ Е.А. ПРОХОРОВИЧ посвятила свое выступление проблеме помощи полиморбидным больным. В амбулаторных картах пациентов не фиксируется такая важная информация, как индекс массы тела и статус ку-



Профессор О.Н. Ткачева



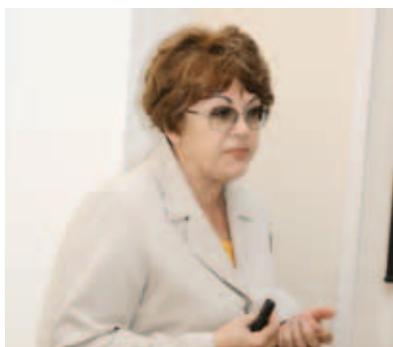
Профессор Е.А. Прохорович



Профессор М.В. Шестакова

рения, несмотря на то что эти данные могут помочь оценить и скорректировать факторы риска у больных с большим количеством сопутствующих заболеваний. Поскольку полиморбидность является независимым фактором риска летального исхода, пациенты со «списком диагнозов» нуждаются в пристальном внимании терапевта и рекомендациях по немедикаментозной профилактике факторов риска.

В ходе конференции обсуждались вопросы профилактики СД 2 типа. Директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр», профессор М.В. ШЕСТАКОВА выступила с докладом о современных методах профилактики СД 2 типа, затро-



О.М. Смирнова



Профессор О.М. Лесняк

нов тему способов удлинения периода предиабета. Современные исследования показывают, что от-

срочить начало развития диабета можно как медикаментозными, так и немедикаментозными методами (соблюдение диеты, физическая активность). Проблема профилактики СД 2 типа становится все актуальнее, так как данное заболевание демонстрирует устойчивую тенденцию к «омоложению» и все чаще встречается у людей трудоспособного возраста.

Выступление сотрудницы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» О.М. СМИРНОВОЙ было сконцентрировано на вопросах профилактики микрососудистых осложнений СД. Данная группа осложнений представляет огромную социальную проблему, поскольку инвалидизирует пациентов, делает их зависимыми от помощи близких или социальных работников. Уменьшить риск развития диабетической стопы и других микрососудистых осложнений можно при помощи медикаментозной терапии.

В рамках конференции не осталось без внимания и такое распространенное хроническое неинфекционное заболевание, как остеопороз, которому было посвящено несколько выступлений,

в том числе доклад заведующей кафедрой семейной медицины Уральской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор О.М. ЛЕСНЯК об оценке риска развития остеопоротических переломов. Важнейшим инструментом терапевта или ревматолога сегодня является модель FRAX, позволяющая определить риск для конкретного пациента, даже если в ЛПУ нет возможности провести денситометрию. Проект FRAX является международным, и риски развития переломов, в соответствии с этой моделью, варьируются от страны к стране – в текущем году к странам, для которых просчитана модель FRAX, добавилась и Россия (модель FRAX можно бесплатно скачать в виде приложения на сайте www.shef.ac.uk).

Важнейшим аспектом работы конференции стал обмен опытом по внедрению программ профилактики неинфекционных заболеваний.

На закрытии конференции была принята резолюция, в которой резюмируются итоги конференции и освещены вопросы, актуальные для решения в ближайшем будущем и в более дальней перспективе. 

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

23-25 сентября 2012 г.

в г. Санкт-Петербурге на базе гостиницы
«Кортъярд Марриотт Санкт-Петербург
Пушкин Отель»
(наб. канала Грибоедова, 166)



International Osteoporosis
Foundation



ФОРУМ ОСТЕОПОРОЗА

Санкт-Петербург 23–25 сентября 2012 г.

Российская ассоциация по остеопорозу
проводит ФОРУМ ОСТЕОПОРОЗА,
включающий следующие мероприятия
с международным участием:

- 23 сентября** – Второй Саммит организаций по остеопорозу стран Восточной Европы и Центральной Азии с участием представителей Международного Фонда остеопороза, а также ассоциаций по остеопорозу Российской Федерации, Украины, Белоруссии, Молдовы, Литвы, Армении, Грузии, Казахстана, Азербайджана, Узбекистана, Таджикистана и Киргизии.
- 24 сентября** – научно-практическая конференция «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века». Для участия в конференции приглашаются врачи г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области.
- 25 сентября** – совещание центров остеопороза, на которое приглашаются по два представителя центров остеопороза России.

Будут изданы материалы Форума остеопороза.
Вся информация есть на сайте www.osteoporoz.ru



**По вопросам участия в мероприятии обращаться:
m_starostina@mail.ru, Nikitinskaya0x@yandex.ru**

Алкоголь и беременность: ответственность врача

В Москве 7 июня 2012 г. прошла Российско-французская конференция по предотвращению потребления алкоголя и табака во время беременности. Организаторами мероприятия выступили Министерство социальных вопросов и здравоохранения Французской Республики, Посольство Франции в России, Министерство здравоохранения РФ, Национальный институт профилактики и образования в сфере здравоохранения Франции (INPES), Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения РФ. На конференции обсуждались вопросы профилактики и задачи клинического скрининга фетального алкогольного синдрома (ФАС) и фетального алкогольного спектра нарушений (ФАСН), освещался международный опыт изучения ФАС/ФАСН. Участники конференции актуализировали необходимость создания модели лечения и реабилитации пациентов с ФАС/ФАСН в России, а также оказания медико-социальной помощи детям с ФАС и их семьям.

ФАС и ФАСН: определение и статистика

Фетальный алкогольный синдром (ФАС) является расстройством, которое возникает вследствие употребления алкоголя матерью в перинатальный период. Это сочетание психических и физических дефектов, которые появляются при рождении ребенка и остаются у него на всю жизнь, то есть ФАС не проходит с возрастом и является основной причиной нарушений умственного развития. Различают три степени тяжести алкогольного синдрома плода (по выраженности клинических проявлений): легкую, средней тяжести и тяжелую. Дети с ФАС отстают в росте и весе, имеют лицевые аномалии (черепно-лицевая дисморфия: короткая глазная щель, косоглазие, низкая переносица, тонкая верхняя губа, микроцефалия, уплощение затылка и др.), могут иметь проблемы со слухом, зрением, памятью, вниманием, плохо контролируют эмоции и свое поведение, могут совершать асоциальные поступки, вступать в конфликт с законом, нередко всю

жизнь нуждаются в социальной защите и медицинском сопровождении.

Фетальный алкогольный спектр нарушений (ФАСН) является стопроцентно предотвратимым, это заболевание не передается следующим поколениям. Алкогольный синдром плода – неизлечимое заболевание, пациенты с ФАС/ФАСН нуждаются в медицинской помощи на протяжении всей жизни.

По данным ряда исследований, в США ежегодно рождается около 40 тыс. детей с ФАСН. Во Франции количество новорожденных с тяжелой формой ФАС составляет 600 в год, а число детей с тяжелой формой ФАС достигает порядка 3 тыс., привела данные статистики советник директора по науке Национального института профилактики и образования в сфере здравоохранения Франции (INPES) Кармэн КРЭФТ-ЖАИС.

Прогноз ФАС дается при рождении ребенка в 15–20 случаях из 15 тыс., отметила научный директор Национальной кассы солидарности по обеспечению автономности (CNSA) Жюльет БЛОК. Она

уточнила также, что методики исследования разнятся в зависимости от страны, что обусловлено отсутствием единых стандартов, а также постоянной системы учета и, безусловно, влияет на достоверность статистики по ФАС и ведет к недооценке распространенности ФАС.

В среднем ФАС встречается в 1–1,5 случаев на 1000 новорожденных и варьируется в различных регионах. Частота встречаемости полного синдрома ФАС в странах Европы составляет 0,97 на 1000¹. Распространенность ФАС в США – от 0,2 до 2,0 на 1000 живорожденных, менее выраженные нарушения ФАСН встречаются чаще: 10 на 1000². Процент детей с ФАС существенно выше в тех странах, где отмечается высокое потребление алкоголя, сильны традиции употребления спиртных напитков и вместе с тем знания населения о влиянии алкоголя на плод ограничены. Так, наиболее высокая распространенность в настоящее время выявлена при исследовании детей в школах в винодельческих провинциях Южной Африки, а самая низкая – в Японии.

¹ Chudley A., Conry J., Cook J., Loocke C., Rosales T., LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis // CMAJ. 2005. Vol. 172. Suppl. 5. P. S1–S21.

² Kodituwakku P.W., Handmaker N.S., Cutler S.K., Weathersby E.K., Handmaker S.D. Specific impairments in self-regulation in children exposed to alcohol prenatally // Alcohol Clin. Res. 1995. Vol. 19. № 6. P. 1558–1564.

Эпидемиологический контроль

В нашей стране не существует статистики, которая бы позволяла отслеживать этот диагноз на национальном уровне, что связано со сложной диагностикой ФАС, отсутствием статистических форм и регистров. Это приводит к недооценке распространенности ФАС и потерь для общества. Тем не менее ведущий научный сотрудник отделения Организации планирования и управления научными исследованиями ЦНИИОИЗ, к.м.н. Е.А. ВАРАВИКОВА подчеркнула: «Как эпидемиолог я могу сказать, что при существующем высоком уровне смертности от потребления алкоголя и распространенности среди населения РФ такая проблема, как ФАС, не может не быть актуальной».

Эпидемиология ФАС и ФАСН в России не изучена. Исследования на наличие ФАС среди новорожденных observationalного отделения одного из родильных домов в 2005 г. показало, что на 1000 живорожденных ФАС составил 3,62³. Изучение динамики заболеваемости в домах ребенка в Санкт-Петербурге выявило ФАС в 2000 г. в 9,3% случаев; в 2001 г. – в 8,7%; 2002 г. – 9,0%; в 2003 г. – 7,0%; в 2004 г. – 7,3%. По данным А.Б. Пальчик и соавт. (2006), инвалидизация у детей в 35–40% случаев обусловлена перинатальными поражениями нервной системы, в том числе вследствие употребления матерью алкоголя во время беременности.

Как подчеркнула научный сотрудник отделения анализа и внедрения профилактических программ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития РФ А.В. ЯЛТОНСКАЯ, исследования ФАСН являются основой развития системы профилактики, лечения и сопровождения детей с ФАСН. Тем не менее методологически корректных эпидемиологических исследований по изучению распространенности ФАС и ФАСН в России не проводилось. На основании систематического обзора доступной в центральной научной печати литературы по ФАС и ФАСН было изучено 60 исследований, проведенных в России (около 70% из них – в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге). Было



Жюльет Блок



Кармэн Крэфт-Жаисс

Фетальный алкогольный спектр нарушений (ФАСН) является стопроцентно предотвратимым, это заболевание не передается следующим поколениям. Алкогольный синдром плода – неизлечимое заболевание, пациенты с ФАС/ФАСН нуждаются в медицинской помощи на протяжении всей жизни. В России не существует статистики, которая бы позволяла отслеживать этот диагноз на национальном уровне, что связано со сложной диагностикой ФАС, отсутствием статистических форм и регистров. Это приводит к недооценке распространенности ФАС и потерь для общества.

определено 5 основных направлений работ: оценка уровня потребления алкоголя во время беременности; распространенность ФАС и ФАСН как в общей популяции, так и в детских домах и учреждениях интернатного типа; клинические исследования особенностей полисистемного проявления ФАС и ФАСН у детей и подростков разных возрастных групп; экспериментальные исследования тератогенного воздействия алкоголя на различные органы и ткани (на лабораторных животных); исследования эффективности ряда профилактических и лечебных мер для детей с ФАСН.

Распространенность ФАС в общей популяции составляет 18–19 на 1000 живорожденных⁴.

Согласно общепринятым расчетам, показатели ФАСН (исследования, целью которых было выявить распространенность ФАСН, в России не проводились) примерно в 10 раз выше уровня распространенности ФАС в популяции, что свидетельствует о высокой распространенности ФАСН в России.

Несмотря на сложившуюся ситуацию, исследовательская активность по ФАС/ФАСН достаточно низкая, также отмечается достаточно слабая осведомленность медицинского сообщества по этой проблеме.

Решением проблемы создания статистической базы по ФАС, считает Кармэн Крэфт-Жаисс, является развитие системы эпидемиологического надзора, статистических исследовательских центров, междисциплинарных рабочих групп, а также ведение работы на уровне регионов.

В числе насущных для России задач, как отметила А.В. Ялтонская, – инициирование развития профилактических мер в отношении ФАС/ФАСН, а также системы оказания помощи детям с ФАС, их родным и приемным родителям.

Политика профилактики представляет не только медицинскую, но и серьезную социальную и даже политическую проблему, подчеркнул вице-президент Национального французского обще-

³ Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В. Фетальный алкогольный синдром. Методические рекомендации. СПб., 2006.

⁴ Малахова Ж., Шилко В., Бубнов А. Фетальный алкогольный синдром у детей раннего возраста. М.: Medicine, 2012. 164 с.

Таблица. Потребление алкоголя (WHO Global Status Report on Alcohol and Health, 2011)

Параметр	Россия	Франция	Канада	США
Потребление алкоголя на душу взрослого (15+) населения в целом, литров в год	26,71	14,85	12,59	14,43
Потребление алкоголя на душу взрослого женского (15+) населения, литров в год	16,32	8,79	7,04	8,45
Эпизодическое злоупотребление алкоголем женщинами (более 60 г чистого алкоголя за один прием)	5,8%	2,1%	3,5%	3,4%
Распространенность расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголем среди женщин	2,58%	1,07%	1,92%	1,92%
Общая оценка характера потребления алкоголя в стране (1 – минимальный риск, 5 – максимально высокий риск)	5	1	2	2

ства здравоохранения Ив ШАРПАК. По данным ВОЗ, алкоголь и табачные изделия включены в 5 первых факторов риска, ведущих к заболеваемости и смерти, а в развитых странах они входят в число первых двух факторов риска (табл.).

Как отметил Ив Шарпак, Франция лидирует по объему продаж алкоголя в год, хотя в последние годы наметилось снижение этой тенденции, что характерно для европейских стран в целом. В России продажи алкоголя растут и составляют 11,5 л на душу населения в год (по данным на 2009 г., причем динамика роста с 1995 по 2009 г. – 45%).

Алкоголь и табак: факторы риска

Задача усиления мер по борьбе с курением и алкоголем напрямую связана с охраной здоровья детей.

Кармэн Крэфт-Жаис отметила, что согласно проведенному опросу (2010 г.), 32% французенок продолжали употреблять алкоголь во время беременности. Каждая пятая женщина во Франции курит.

Уровень потребления алкоголя женщинами детородного возраста в России является высоким. По данным Росстата, потребление учтенного алкоголя на душу населения составляет от 12,5 до 18 л.

Результаты исследования Т.Н. Балашовой и соавт. показали, что 86% беременных женщин в Санкт-Петербурге и 93% в Нижнем Новгороде и Нижегородской области употребляют алкоголь. 20% беременных женщин сообщили об употреблении ими алкоголя во время беременности, причем многие женщины продолжают употреблять алкоголь в первом триместре, не зная о своей беременности^{5, 6}.

О рискованном употреблении алкоголя в последние три месяца сообщили 77,5% женщин, причем в этой группе преобладают работающие женщины (81% среди небеременных женщин)⁷.

По данным Иркутскстата, объем потребления абсолютного алкоголя на 1 человека (из расчета 100%-ного этилового спирта) уменьшился с 9,7 л в 2009 г. до 9,3 л в 2010 г., при этом объем потребления крепких спиртных напитков практически не изменился: 11,6 л в 2009 г. и 11,2 л в 2010 г.

Состояние опьянения в момент зачатия может отрицательно сказаться на здоровье будущего ребенка, так как алкоголь опасен не только для созревающих половых клеток, но и в момент их оплодотворения. Причем в момент зачатия из-за воздействия алкоголя могут быть как легкие нарушения, так и тяжелые органические

поражения различных органов и тканей будущего ребенка. Критическим в развитии плода считается период от момента зачатия до 3 месяцев беременности, отметила ассистент кафедры акушерства и гинекологии Иркутского государственного медицинского университета А.Ю. МАРАНЯН, поскольку в это время происходит интенсивная закладка органов и формирование тканей. Повреждение плода будет тем сильнее, чем на более раннем этапе критического периода воздействовал алкоголь.

Согласно данным исследований, неспособность вскармливать детей грудью проявляется у 30–40% женщин, регулярно потреблявших алкоголь. Значительное влияние спиртные напитки оказывают и на детородную функцию.

По данным Роспотребнадзора, из 10 млн детей в возрасте от 11 до 18 лет более половины регулярно употребляют спиртные напитки. Основной причиной формирования у детей зависимости от алкоголя является пьянство родителей.

ФАС, или алкогольный синдром плода, представляет сочетание невральных и экстраневральных аномалий, проявляющихся ante- или постнатальным поражением нервной системы, нарушением роста тела, характерными лицевыми дизморфиями, которые встречаются у младенцев, родив-

⁵ Balachova T., Bonner B., Chaffin M., Bard D., Isurina G., Tsvetkova L., Volkova E. Women's alcohol consumption and risk for alcohol-exposed pregnancies in Russia // *Addiction*. 2012. Vol. 107. № 1. P. 109–117.

⁶ Balachova T., Bonner B., Isurina G., Potapova M., Tsvetkova L. The experience of implementation of focus groups method for developing of FAS prevention model // *Clinical Psychology Journal*. 2009. St. Petersburg.

⁷ Скитневская Л.В., Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., Косых Е.А. Особенности употребления алкоголя женщинами детородного возраста в Нижегородской области // *Вестник Тамбовского университета. Серия Гуманитарные науки*. Тамбов: ТГУ им. Г.Р. Державина, 2012. Вып. 1 (105). С. 118–123.

шихся у женщин, употреблявших алкоголь во время беременности.

В Иркутской области тематика ФАС включена в цикл обучения последипломной подготовки врачей. Но данный диагноз не входит в статистическую форму учета заболеваний и шифруется в группе «перинатальных заболеваний центральной нервной системы». Это обуславливает и отсутствие статистических данных о частоте встречаемости ФАС в Иркутской области, отметила А.Ю. Маранян.

Опрос акушеров-гинекологов на базе одного из лечебных учреждений г. Иркутска (опрошено 146 врачей) показал, что о вредных привычках беременных женщин спрашивают во время приема 52% врачей, при этом полной информации о вреде алкоголя для плода им не предоставляется. Как показал опрос, среди беременных женщин существует мнение, что во время беременности допускается небольшое количество алкоголя, например пива, сухих вин, шампанского, во втором или третьем триместрах. При анкетировании врачей на вопрос, не представляет ли риска во время беременности употребление умеренных доз слабоалкогольных напитков, 82% акушеров-гинекологов дали положительный ответ.

Таким образом, о проблемах ФАС/ФАСН необходимо информировать и врачей, и население посредством создания специальных программ обучения. Врач должен выяснить, есть ли у женщины проблемы с алкоголем, и предоставить ей полную информацию о вреде алкоголя для плода, а именно, что если женщина беременна или планирует беременность, то риск для потомства представляет любое количество алкоголя. Пропаганда отказа от употребления женщинами алкоголя при планировании беременности, а также с момента ее наступления должна снизить частоту рождаемости детей с ФАС/ФАСН.

Влияние табакокурения на плод и новорожденного не менее опасно, чем употребление алкоголя.

По результатам Всероссийского социологического исследования, курение остается одной из основных вредных привычек, в табачной зависимости признаются 38% россиян, при этом 24% опрошенных хотели бы от нее избавиться.

Табачный дым содержит свыше 4 тыс. химических соединений, более чем у 60 из них обнаружены канцерогенные свойства. Курение беременной женщины приводит к патологии плода и в дальнейшем – ребенка. Воздействие никотина на течение беременности проявляется в том, что, являясь мощным вазоконстриктором, он вызывает нарушение маточного и маточно-плацентарного кровотока; повышает частоту нарушений плацентации, отслойки плаценты, кровотечений, невынашивания беременности. Продукты курения воздействуют на плод через плаценту, молоко и вдыхаемый воздух. В результате действия никотина происходит спазм артерий матки, что приводит к гипоксии плода. А это, в свою очередь, в два раза увеличивает частоту рождаемости детей весом менее 2500 г, риск смерти новорожденного на 20–30%, риск заболеваний, а также снижение интеллекта у ребенка, отметила главный специалист-неонатолог Министерства здравоохранения РФ, профессор Е.Н. БАЙБАРИНА. При курении во время беременности возникает риск рождения ребенка с полидактилией.

Никотин замедляет выработку гормона пролактина, стимулирующего выделение грудного молока; в молоке также уменьшается количество гормонов, витаминов и антител, при этом концентрация никотина в 2,92 раза выше, чем в крови матери.

Вред пассивного курения для ребенка выше, чем для взрослого, поскольку у ребенка число дыханий в минуту в 2 раза больше, следовательно, он вдыхает больше дыма. По данным Environmental Protection Agency, с пассивным курением ребенка (курение родителей) связаны: синдром внезапной детской смерти (от 1900 до 2700 детей в год); астма; бронхит, пневмония (300 000 случаев в год); отиты; онкологические заболевания. У 50–75% детей в США выявляются в крови продукты вдыхания табачного дыма.

Стратегии профилактики, лечение и реабилитация

ФАС сравнительно редко диагностируют в нашей стране в связи с недостаточной информированностью практикующих врачей об этой форме патологии, под-



Профессор
Л.С. Намазова-Баранова

черкнула заместитель директора Научного центра здоровья детей РАМН по научной работе, профессор Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА. При наличии неполного набора симптомов внутриутробного поражения плода диагноз ФАС новорожденному ребенку не ставится, а следовательно, отсутствует адекватная терапия. Изменить сложившуюся ситуацию, считает профессор Л.С. Намазова-Баранова, можно благодаря информационной работе, что предполагает помимо организации научных конференций создание единого алгоритма обучения врачей, в частности программы послевузовской профессиональной подготовки врачей-педиатров в интернатуре.

Информирование о ФАС нужно начинать с обследования детей, уточняет профессор Л.С. Намазова-Баранова. Все дети в возрасте 6 лет должны пройти обследование на когнитивные нарушения. При этом в МКБ нет шифра по когнитивным нарушениям. Классификация по МКБ-10: Q86,0 «Поражения плода и новорожденного, обусловленные потреблением алкоголя матерью».

Проблема ФАС должна обсуждаться на приеме пациента у педиатра и акушера-гинеколога. Любой врач первичного контакта должен консультировать пациента по курению и употреблению алкоголя. В частности, в женских консультациях уже работают психологи, но не всегда беременных спрашивают о вредных привычках, также нередко им не даются необходимые рекомендации.



Дени Ламблен

Для консультативной работы с населением и специалистами создан сайт для информирования о токсическом воздействии вредных веществ, о безопасности и эффективности лекарственных средств для плода и ребенка во время беременности, а также проведения онлайн-консультаций (www.embryotox.ru). В 2011 г. из всех проконсультированных женщин 10,8% указывали на потребление вредных привычки (употребление алкоголя, табачных изделий, наркотиков), но только у 3,5% задаваемый вопрос был связан с токсическим воздействием этих веществ.

Ставится задача научиться диагностировать ФАС, но куда потом направить ребенка с данным заболеванием? Как отметил президент Национальной ассоциации по профилактике ФАС (SAFFrance) Дени ЛАМБЛЕН, ФАС диагностируется у детей в возрасте 8–10 лет (если есть полная информация о матери, употребляющей алкоголь). И если четырехлетний ребенок с ФАС чувствует себя нормально, то это не означает, что далее все будет хорошо. Когнитивные проблемы могут проявляться с 6 лет. У детей с ФАС диагностируется умственная отсталость, они не могут отвечать на потребности общества и нуждаются в программах ранней помощи и обучения. Возможными мерами могут являться диагностирование ФАСН у подростков и поведенческая реабилитация, обеспечение постоянного мониторинга детей с ФАС и помещение их в больницу и социальные учреждения. Детям с ФАС нужно разви-

вать социальные навыки (ролевые игры), им требуется социальная защита, в противном случае, если не будет установлен диагноз ФАС, подросток станет асоциальным элементом. По данным ряда исследований, проведенных в Канаде, 60% людей с ФАСН имеют проблемы с правосудием.

Исследования экономической стоимости потерь общества в результате такой патологии, как ФАС, достаточно велики: в системе здравоохранения США общая годовая стоимость ФАСН оценивается более чем в 6 млрд долларов, в Канаде – в 9,1 млрд. По данным ВОЗ, совокупные экономические потери России от злоупотребления алкоголем составляют порядка 1 трлн 700 млрд руб. в год.

Генеральный директор ФГБУ ЦНИИОИЗ Министерства здравоохранения РФ, вице-президент РАМН, д.м.н. В.И. СТАРОДУБОВ обозначил проблему создания действующих моделей профилактики ФАС.

В 2011 г. в ФГБУ ЦНИИОИЗ Министерства здравоохранения РФ был создан Международный координационный совет по профилактике злоупотребления алкоголем и ФАС. Совет инициирует и координирует стратегии, программы профилактики злоупотребления алкоголем через систему здравоохранения в рамках сотрудничества с ВОЗ, отраслевыми НИИ, а также ведущими международными специалистами Франции, Канады, США по проблеме профилактики алкоголя и ФАС.

Одним из важных направлений деятельности Совета является информирование врачей: акушеров-гинекологов, педиатров, неонатологов. Исследовательской группой профилактики ФАС ФГБУ ЦНИИОИЗ для российских врачей и женщин создан образовательный сайт о ФАС у детей www.netFAS.net.

Не менее важный аспект деятельности Совета – содействие в организации участия России в международном проекте ВОЗ по изучению распространенности ФАС.

В целом задачей системы здравоохранения является создание диагностики, скрининга матери и ребенка, мониторинга распространенности ФАС, изменение стандартов медицинской практики и программы профессионального обучения, развитие профилактики



Д.м.н. В.И. Стародубов

и создание системы оценки ее эффективности.

Программы профилактики с доказанной эффективностью уже существуют в России (www.mednet.ru) и предполагают: адекватное информирование женщин детородного возраста (и их партнеров) о риске употребления алкоголя при беременности; обучение врачей (акушеров-гинекологов); внедрение стратегий мотивационного интервьюирования и краткосрочного вмешательства; создание моделей организации первичной медицинской и профилактической помощи и их финансирования.

Для выполнения профилактической модели необходимо сотрудничество системы здравоохранения, социальной, педагогической и информационной сферы.

Заключение

Здравоохранение должно взять на себя ведущую роль по информированию общества о бремени потерь в результате злоупотребления алкоголем и по профилактике нарушений алкогольного спектра. Проблема потребления алкоголя и табачных изделий женщинами детородного возраста актуальна для многих стран. Население еще плохо информировано о воздействии алкоголя на организм беременной женщины. Важна роль врачей всех специальностей – педиатров, акушеров-гинекологов, психологов, – чтобы превентивные меры оказались действенными, поскольку ФАС является стопроцентно предотвратимым заболеванием. 



Российское научное медицинское общество терапевтов

2012

20-21 сентября, Новосибирск

III Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока

12-13 октября, Екатеринбург

I Съезд терапевтов Уральского федерального округа

7-9 ноября, Москва

VII Национальный конгресс терапевтов

С 2012 г. конгресс проходит в самом современном конгрессно-выставочном центре Москвы – «Крокус Экспо» по адресу: Москва, 65–66 км МКАД, Павильон № 3, 4-й этаж, зал № 20.

Теперь в
«Крокус
Экспо»!

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 786-25-57
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Архивъ
• внутренней •
медицины

Ксарелто в новой дозировке для профилактики инсульта

Компанией «Байер» зарегистрирован в России лекарственный препарат Ксарелто (ривароксабан) как средство для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения.



Препарат Ксарелто в новых дозировках 15 мг и 20 мг доступен медицинским специалистам и пациентам в России с июля 2012 г. Препарат включен в перечень ЖВНЛП РФ на 2012 г.

Ксарелто используется в России с 2010 г. для профилактики тромбоэмболий после больших ортопедических операций на нижних конечностях в дозировке 10 мг 1 раз в день и является единственным новым пероральным антикоагулянтом, демонстрирующим эффективность, превосходящую таковую при приеме эноксапарина по этому показанию.

Ксарелто (ривароксабан) – инновационный пероральный антикоагулянт, характеризующийся

быстрым началом действия, высокой биодоступностью и предсказуемым эффектом. Препарат не требует мониторинга коагуляции и ограничений в диете, проявляет минимальное взаимодействие с лекарственными препаратами.

Основанием для регистрации ривароксабана как средства профилактики инсульта на фоне фибрилляции предсердий стали клинические преимущества этого препарата, доказанные при проведении двойного слепого международного клинического исследования III фазы ROCKET AF с участием около 14 тыс. пациентов, в том числе 1,3 тыс. пациентов в России.

В ходе исследования ROCKET AF ривароксабан (принимался один раз в сутки) достиг первичного результата эффективности – профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий – и продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с варфарином. В группе пациентов, получавших Ксарелто, результаты были лучше, чем у тех, кто принимал варфарин, отмечалось снижение относительного риска инсульта и системной эмболии на 21%. Также в группе Ксарелто наблюдалось снижение общего числа сердечно-сосудистых событий, включая более низкую частоту инфаркта миокарда, по сравнению с таковой в группе варфарина. Частота опасных осложнений в виде внутримозгового кровоизлияния и фатального кровотечения в группе Ксарелто была достоверно ниже, чем в группе варфарина.

Источник: пресс-релиз компании «Байер»

Комбинированный оральная контрацептив Джес® Плюс зарегистрирован Минздравом России

Минздравом России принято решение о государственной регистрации для медицинского применения комбинированного орального контрацептива (КОК) Джес® Плюс компании «Байер».

Джес® Плюс – оральная контрацептив (ОК), одобренный к применению для повышения уровня фолатов у женщин, которые выбирают ОК в качестве метода предупреждения незапланированной беременности. Джес® Плюс увеличивает содержание фолатов в организме женщины, снижая тем самым риск развития дефектов нервной трубки (ДНТ) плода, одного из самых распространенных врожденных пороков развития (по статистике, этим недугом страдают около 300 тыс. новорожденных во всем мире). Женщинам репродуктивного возраста рекомендован ежедневный прием фолиевой кислоты в дозе 400 мкг, по крайней мере, за 1 месяц до зачатия и в течение первых 3 месяцев беременности с целью снижения риска развития ДНТ при беременности. Каждая таблетка препарата Джес® Плюс содержит Метафолин® – стабильную форму естественной фолиевой кислоты (как в продуктах

питания), что соответствует рекомендуемой суточной дозе – 400 мкг. Джес® Плюс принимается в режиме «24/4 дня», включая прием 3 мг дроспирона / 20 мкг этинилэстрадиола с Метафолином® (левомефолат кальция 451 мкг) в течение 24 дней, после чего на протяжении четырех дней следует только Метафолин®.

По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого 24-недельного клинического исследования, проведенного в США (участвовало 379 здоровых женщин в возрасте 18–40 лет), целью которого была оценка влияния препарата Джес® Плюс на уровни фолатов в эритроцитах и в плазме крови по сравнению с применением препарата Джес®, на 24-й неделе среднее изменение исходных показателей было значительно выше ($p < 0,0001$) у женщин, которые принимали Джес® Плюс, чем у женщин, которые принимали Джес®, как по концентрации фолатов в эритроцитах (420 ± 347 против $34,3 \pm 171$ нмоль/л соответственно), так и в плазме ($15,8 \pm 20,4$ против $-2,2 \pm 14,6$ нмоль/л соответственно).

Источник: пресс-релиз компании «Байер»

Эректильная дисфункция: от проблемы к решению — очень просто

Фармацевтическая компания «Эли Лилли» запустила информационный портал ochenprosto.ru. В задачи ресурса входит найти индивидуальное решение для каждого, кто обращается за помощью при возникновении проблемы эректильной дисфункции (ЭД). Данная площадка призвана объединить как врачей, так и пациентов, в частности, сайт облегчает процедуру поиска врача и предоставляет возможность записаться к специалисту.

Согласно данным исследования, проведенного в различных регионах РФ (участвовали 1225 мужчин, опрос осуществлялся методом анкетирования), признаки ЭД отсутствовали у 10,1%, легкая степень ЭД отмечена у 71,3%, средняя степень ЭД — у 6,6%, тяжелая степень — у 12% респондентов. Таким образом, симптомы ЭД присутствовали у 1101 респондента, то есть у 9 из 10 опрошенных. Анализ полученных результатов и экстраполяция данных на все мужское население позволяют сделать вывод о том, что ЭД является серьезной проблемой в России. Ситуация усугубляется тем, что наличие ЭД не связано только с возрастными изменениями и может быть симптомом более серьезных заболеваний.

Как отметил доцент кафедры урологии МГМСУ, к.м.н., член Европейской урологической ассоциации и Американской урологической ассоциации, врач-уролог Павел РАСНЕР, ЭД может быть фактором риска таких заболеваний, как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, и, не являясь локальной проблемой, требует от врача любой специальности умения связать эти диагнозы с ЭД. Универсального рецепта лечения ЭД нет, поскольку существует много факторов, влияющих на выбор схемы терапии (возраст, наличие

сердечно-сосудистых заболеваний и др.). Фактически лечение ЭД должно проводиться на протяжении всей жизни, при этом 90–95% пациентов могут излечиться с помощью эффективных современных препаратов, применяемых при терапии ЭД, но только не методом самолечения, хотя такие тенденции характерны для российского менталитета, как и традиция не лечиться вообще, резюмировал Павел Раснер.

Согласно анкетированию по опроснику МИЭД (международный индекс эректильной дисфункции), проведенному в процессе исследования, 90% российских мужчин сообщили, что ощущают у себя ЭД. Как показал опрос, частота встречаемости ЭД у мужчин в возрасте до 45 лет и старше 60 лет составляет 30%. Максимально не удовлетворены качеством половой жизни мужчины 45–60 лет, поскольку именно в этом возрасте возникают проблемы со здоровьем и социальной адаптацией. Факторами, влияющими на частоту ЭД, являются: потребление алкоголя (регулярно или часто) — 63% опрошенных мужчин; курение — 47%; хронический стресс — 26%; ожирение — 14%.

ЭД как неспособность достигнуть эрекции, достаточной для полноценного полового акта, относится к ряду деликатных проблем. Интимный характер данного расстройства усугубляет ощущение психологического дискомфорта и мешает вовремя обратиться за медицинской помощью. Чтобы путь к врачу был как можно короче, помимо информации сайта ochenprosto.ru предоставляет возможность записаться на прием к специалисту (сервис «Доктор-локатор»). Фактически данный ресурс является прообразом мужской консультации, где пациенты могут общаться на тему ЭД, а врачи, в свою очередь, получать профессиональную информацию и общаться с коллегами.

Источник: агентство PR Technologies

Авастин в первой линии терапии распространенного рака яичников

Авастин компании «Рош» получил положительное заключение Минздравсоцразвития РФ о применении у пациенток с впервые выявленным распространенным раком яичников.

Авастин — первый антиангиогенный препарат, зарегистрированный в России, применяемый в первой линии терапии распространенного рака яичников. Согласно утвержденной инструкции по медицинскому применению препарата Авастин/концентрат для приготовления раствора для инфузий 100мг/4мл, 400мг/16мл, показанием к назначению является эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины. При распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации FIGO) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины Авастин применяется в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом.

Авастин впервые был одобрен в 2004 г. в США для лечения распространенного рака толстой кишки

и стал первым антиангиогенным препаратом, широко доступным пациентам с поздними стадиями онкологических заболеваний.

В трех крупных исследованиях III фазы (GOG 0218 и ICON7 в первой линии терапии; OCEANS при рецидиве заболевания, чувствительном к препаратам платины) Авастин продемонстрировал значительное увеличение времени, в течение которого у больных раком яичников не наблюдалось ухудшения течения заболевания (выживаемость без прогрессирования (ВБП)). Авастин назначается в дополнение к химиотерапии, до 6 курсов, за которыми следует дальнейшая монотерапия Авastiном, или до прогрессирования заболевания максимум на срок до 15 месяцев, или до развития неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше. Рекомендуемая доза Авастина составляет 15 мг/кг массы тела один раз в 3 недели, в виде внутривенной инфузии.

Источник: AG Loyalty

Система помощи больным с сердечным приступом

Перспективы создания в России современной системы помощи кардиологическим больным и больным с сердечным приступом обсуждались на международной конференции Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT), крупнейшем научном мероприятии в этой области, впервые прошедшем в этом году в России.

Об актуальности данной проблемы свидетельствует тот факт, что Указ «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения», в котором среди прочих содержится поручение снизить смертность от ССЗ до 649,4 случая на 100 тыс. населения к 2018 г., был в числе первых подписан Президентом России Владимиром Путиным, вступившим в должность 7 мая 2012 г.

На конференции поднимался вопрос о необходимости внедрения в России современных технологий оказания помощи кардиологическим больным по примеру США и стран Европы и создания системы помощи больным с сердечным приступом, при которой в течение 90 минут с момента начала приступа пациент попадает в стационар, где ему проводится операция стентирования, что позволяет предотвратить инфаркт.

По данным Росстата, в 2010 г. показатель смертности населения от болезней системы кровообращения составил 805,9 на 100 тыс. человек. На сегодняшний день ССЗ являются первой причиной смертности российского населения и составляют 56,8% всех смертей. Ежегодно в России регистрируется более 600 тыс. случаев острого коронарного

синдрома (ОКС), из них около 200 тыс. инфарктов миокарда. Смертность больных инфарктом миокарда в течение года достигает 36–39%.

Как отметил главный специалист Минздрава РФ по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ССЗ, руководитель отделения рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Баграт АЛЕКЯН, важно выстроить систему, при которой все больные с ОКС будут попадать именно в специализированные центры, где есть необходимое для стентирования оборудование и специалисты, а не в обычные кардиологические отделения больниц. В последние четыре года государством осуществляется серьезное финансирование этого направления, разработана программа по лечению больных с острыми состояниями, реализуется программа по созданию специализированных сердечно-сосудистых центров. На сегодняшний момент они созданы в 50 российских регионах, их количество составляет 181. К 2013 г. такие центры должны работать во всех субъектах РФ.

Эксперты особо отмечают, что процедура стентирования не исключает образования сгустков крови, которые могут привести к повторной закупорке сосуда. Поэтому при внедрении технологии необходимо использовать современные лекарственные препараты – ингибиторы тромбина, которые, с одной стороны, препятствуют образованию тромба, а с другой – имеют низкий риск развития кровотечений. Применение препаратов группы прямых селективных ингибиторов тромбина является одним из основных факторов, влияющих на время лечения сердечного приступа. Такие препараты в обязательном порядке входят в европейские и американские стандарты для применения при установке стентов. В будущем возможна локализация производства препаратов группы прямых селективных ингибиторов тромбина в России.

Источник: пресс-релиз «Прессто Паблик Коммуникейшн»

Компания «Эвалар» запускает в производство растительные лекарственные препараты Атероклефит, ЦИ-КЛИМ и Красный корень Плюс

Атероклефит – первое в России лекарственное средство растительного происхождения (на основе клевера красного) для контроля уровня холестерина в крови. Жидкий экстракт травы клевера красного способствует перераспределению холестерина из липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и нормализации проницаемости сосудистой стенки. В ходе клинических исследований было доказано, что Атероклефит обладает достоверным влиянием на снижение индекса атерогенности, уровня ХС-ЛПНП и общего холестерина в крови.

Препарат рекомендован к использованию в составе комплексной терапии у больных с дислипидемией и гиперлипидемией, а также в качестве монотерапии у пациентов с повышенным уровнем общего холестерина легкой степени. Атероклефит обладает высоким профилем безопасности, что является важным фактором, так как атеросклероз – это хроническое заболевание, требующее длительного лечения.

Лекарственное средство ЦИ-КЛИМ предназначено для улучшения состояния женщины в период менопаузы и способствует ослаблению или полному исчезновению таких симптомов менопаузы, как приливы, повышенная потливость, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость. Препарат содержит фитоэстрогены цимицифуги. Эффект от применения препарата начинается проявляться в течение 2–4 недель.

Красный корень Плюс – растительный препарат для комплексного лечения хронического простатита, созданный на основе уникального растения, которое произрастает только в Сибири и Алтайском крае. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное и противоотечное действие, уменьшает выраженность болевого синдрома, улучшает уродинамику мочевыводящих путей и нормализует функциональное состояние предстательной железы.

Источник: пресс-релиз компании «Эвалар»



ПЛАН КОНФЕРЕНЦИЙ И ВЫСТАВОК сентябрь – декабрь 2012 года

ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	ОРГАНИЗАТОРЫ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
13–14 сентября	IV Плужниковские чтения	Международная академия оториноларингологии – хирургии головы и шеи (IAO-HNS) Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова	Санкт-Петербург, гостиница «Санкт-Петербург» (Пироговская наб., 5/2)
18–19 сентября	Давиденковские чтения	Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, гостиница «Санкт-Петербург» (Пироговская наб., 5/2)
17–19 октября	Всероссийский конгресс с международным участием Развитие творческого наследия С.П. Боткина в отечественной медицине XXI века	Минздрав России, Правительство Санкт-Петербурга, Российская академия наук, Российская академия медицинских наук (РАМН), Северо-Западное отделение РАМН, Департамент образования МО РФ, Военно-медицинская академия, Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Российский Красный Крест, Всероссийское общество терапевтов, Санкт-Петербургское общество терапевтов им. С.П. Боткина, Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, 14)
17–18 октября	Российский конгресс Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика	Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Федеральное медико-биологическое агентство России ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской обл. Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург
24–25 октября	Всероссийская научно-практическая конференция Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии	Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Федеральное медико-биологическое агентство России Северо-Западное отделение РАМН Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России Ассоциация специалистов трансфузионной медицины Санкт-Петербургское городское общество гематологов и трансфузиологов МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1)
24–27 октября	XVII Российский национальный конгресс Человек и его здоровье (ортопедия, травматология, протезирование, реабилитация)	Минздравсоцразвития России Правительство Санкт-Петербурга Правительство Ленинградской области Ассоциация травматологов-ортопедов РФ Всероссийская Гильдия протезистов-ортопедов МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, 14)
1–2 ноября	VI Российская научно-практическая конференция с международным участием Санкт-Петербургские дерматологические чтения	Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского МОО «Человек и его здоровье»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, 14)
17–19 декабря	Международный Пироговский конгресс травматологов и ортопедов. Хирургия повреждений. Критические состояния. Спаси и сохрани	Минздравсоцразвития России Департамент здравоохранения г. Москвы Московский государственный медико-стоматологический университет МОО «Человек и его здоровье»	Москва, Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ (пр. Вернадского, 84)

ПРИГЛАШАЕМ ФИРМЫ К УЧАСТИЮ!

Особенности алкогольной болезни печени и неалкогольной болезни печени

Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.; А.А. Чурикова, к.м.н.

ЦНИИ гастроэнтерологии

Алкогольная болезнь печени не имеет географических границ. Во всем мире люди продолжают употреблять алкоголь, нанося непоправимый вред своему здоровью. Несмотря на то что за последнее время потребление алкоголя значительно сократилось, по крайней мере в развитых странах, статистика не внушает оптимизма. Так, в США диагностическим критериям алкоголизма отвечают 13,8 млн человек. Среди них более чем у 2 млн отмечается поражение печени и около 14 тыс. ежегодно умирают от цирроза печени (1).

Считается, что употребление более 80 г этанола в сутки (1 л вина, 3,6 л пива и не более 250 г крепких спиртных напитков) может привести к клинически явному заболеванию печени у мужчин. Для женщин эта доза в 2–4 раза меньше. Однако риск развития алкогольной болезни печени (АБП) сопряжен с гораздо меньшей дозой, а именно с употреблением 30 г этанола в сутки (1, 2).

По причине высокой частоты метаболического синдрома (МС) распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в последние годы резко возросла (3, 4). Метаболические нарушения в печени при НАЖБП способствуют развитию дегенеративных процессов в гепатоцитах с последующей малигнизацией и развитием гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, которое приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. Общая распространенность НАЖБП в популяции колеблется в пределах 10–40%, частота неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) составляет 2–4% (5, 6).

Модель патогенеза

В настоящее время принято рассматривать НАЖБП как поражение печени при МС, что обусловлено общностью патогенеза и тесными ассоциациями с инсулинорезистентностью (ИР).

Основные проявления МС, ассоциированные с НАЖБП, – ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа и атерогенная дислипидемия.

В качестве модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и формируется стеатоз печени; это так называемый первый «удар». Последовательно или одновременно развивается окислительный стресс – второй «удар» – как следствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования под влиянием СЖК и провоспалительных цитокинов (в первую очередь фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)). В результате этого развиваются два патологических процесса, а именно: истощение запасов митохондриальной аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и перенос электронов непосредственно на молекулу кислорода с образованием его активных форм (5, 6).

Патогенез НАЖБП также тесно связан с синдромом ИР, вследствие которого в печени накапливаются триглицериды (ТГ) и формируется жировой гепатоз (ЖГ), являющийся первым этапом, или «толчком», заболевания. В последующем происходит высвобождение из жировой ткани и синтез *de novo* в гепатоцитах СЖК, способствующих возникновению окислительного стресса, который является вторым «толчком» заболевания и приводит к развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени в виде НАСГ (7).

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) приводит к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов. Альдегиды – продукты ПОЛ – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Действие продуктов окислительного стресса и цитокинов приводит к нарушению функционирования звездчатых клеток, изменению матрикса, нарушению равновесия фиброгенез/фибролиз, активации фиброгенеза (4).

Значимую роль в этом процессе играют повреждение и дисфункция митохондрий, приводящие к повышению образования активных форм кислорода (АФК), которые вызывают ПОЛ, дальнейшую активацию провоспалительных цитокинов и индукцию Fas-

лиганда. ПОЛ приводит к высвобождению малонового диальдегида (МДА) и 4-гидроксинонена, индуцирует образование ряда цитокинов: ФНО-альфа, трансформирующих факторов роста бета (TGF-бета, transforming growth factor beta), интерлейкина-8 (IL-8). Экспрессия Fas-лиганда в гепатоцитах вызывает каскадный эффект и в итоге апоптоз клетки. Еще одной значимой причиной развития воспаления является дефицит ферментов пероксисомального бета-окисления ЖК и его следствие – накопление дикарбоновых кислот. Помимо этого, недостаточность этих ферментов приводит к устойчивой гиперактивации генов, регулирующих экспрессию рецепторов PPAR-гамма (peroxisome proliferator – activated receptor gamma, пероксисомальный пролифератор – активируемый рецептор гамма), МДА и 4-гидроксиноненал могут вызывать смерть клеток и образование телец Мэллори, а также стимулировать синтез коллагена (4, 7).

На современном этапе также установлена важная роль адипонектина и лептина в развитии стеатоза и фиброза печени (7). В последние годы в патогенезе НАЖБП важное значение придается нарушению микробного сообщества в толстой кишке – эндотоксिनотранспортируемое усиление процессов ПОЛ, приводящее к прогрессированию НАСГ (так называемый третий «удар»).

В патогенезе АБП основная роль отведена опосредованному алкогольдегидрогеназой окислению этанола, связанному с восстановлением окисленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺) до восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). Избыточное количество НАДН приводит к сдвигу окислительно-восстановительного потенциала гепатоцита и изменению других НАД⁺-зависимых процессов, включая метаболизм липидов и углеводов, что в последующем приводит к стимуляции синтеза жирных кислот, подавлению бета-окисления в митохондриях, нарушению процессов глюконеогенеза за счет уменьшения его субстратов, в частности оксалоацетата, пирувата и дигидроксиацетатфосфата. Все это способствует накоплению жирных кислот в цитоплазме гепатоцита, где они этерифицируются и откладываются в виде триглицеридов, приводя в конечном итоге к развитию стеатоза печени (8, 9).

Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит включает несколько патогенетических звеньев, которые являются идентичными как при неалкогольном,

так и при алкогольном поражении печени. В процессе накопления СЖК гепатоцит становится более уязвимым и чувствительным к токсическим воздействиям. СЖК, которые поступают из кишечника или синтезируются в печени, участвуют в образовании ТГ, в последующем преобразовывающихся в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где участвует в бета-окислении жирных кислот. Происходит образование восстановленных коферментов НАД и флавинадениндинуклеотида (ФАД), которые участвуют в переносе электронов на цитохромы митохондриальной дыхательной цепи. В результате функции последней происходит фосфорилирование аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) с образованием АТФ. Определенная часть электронов участвует в синтезе АФК, которые обладают прямой цитотоксичностью, могут провоцировать гибель гепатоцитов и способствовать секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами. Различные токсины индуцируют в реакциях окисления избыточную продукцию и накопление в печеночной клетке свободных радикалов и других токсичных метаболитов. В процессе окислительного стресса происходит чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что, в свою очередь, увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ и секрецию цитокинов, включая ФНО-альфа, IL-6 и IL-8. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, ФНО-альфа, IL-6, IL-8 являются активаторами звездчатых клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием фиброза печени, а при длительном персистировании – процесса цирроза печени (4, 7, 8).

Этот процесс протекает параллельно с воспалительным ответом и ограниченным накоплением белков внеклеточного матрикса. В случае персистенции повреждающего фактора (при НАЖБП – состоянии ИР) регенерация замедляется, и гепатоциты замещаются избыточным количеством белков внеклеточного матрикса, включая фибриллярный коллаген, распределение которого зависит от повреждающего фактора. Для НАЖБП характерен перигепатоцеллюлярный (рис. 1) центролобулярный фиброз, наличие интралобулярных инфильтратов, макрофагальных гранул (рис. 2), пролиферация дуктулов (рис. 3), в то время как для АБП – периферический или перисину-



Рис. 1. Алкогольный стеатогепатит, перигепатоцеллюлярный фиброз, фиброз центральных вен, окраска по Ван Гизону, увеличение в 400 раз

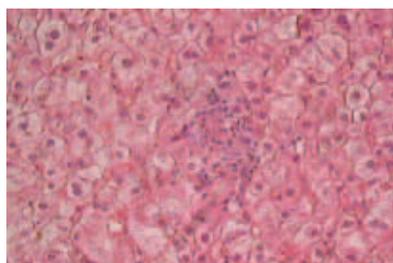


Рис. 2. Макрофагальная гранулема на фоне выраженной гидропической дегенерации гепатоцитов, увеличение в 400 раз

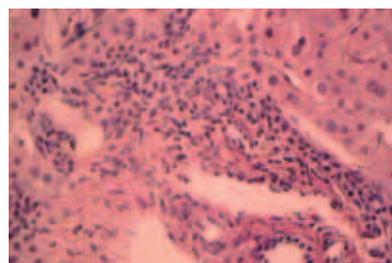


Рис. 3. Перидуктулярный фиброз, пролиферация дуктулов, увеличение в 400 раз

соидальный фиброз. Фиброз может прогрессировать с образованием септ и формированием цирроза. Другие гистологические особенности не менее значимы: жировые кисты, оптически пустые ядра гепатоцитов у больных НАЖБП и СД 2 типа, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах.

Для начальных стадий НАЖБП, а также АБП характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто врач сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза. При этом пациент, как правило, либо не предъявляет жалоб, либо они являются неспецифическими в виде астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость) и дискомфорта в правом подреберье.

Наличие кожного зуда и диспепсического синдрома наряду с развитием желтухи и портальной гипертензии свидетельствует о поздней стадии заболевания. При мелкокапельном стеатозе возможно появление геморрагий на коже, а также такие симптомы, как обмороки, артериальная гипотония, шок (вероятно, опосредованы влиянием высвобождающегося при воспалении ФНО-альфа). При лабораторном исследовании для НАЖБП характерны следующие изменения: повышение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз не более чем в 4–5 раз; индекс АСТ/АЛТ – не более 2; часто – повышение активности АЛТ; повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП); гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия; гипергликемия – нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа; гипоальбуминемия, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени у пациентов с поздней стадией НАЖБП (4, 7).

АБП характеризуется умеренно выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом при отсутствии признаков цирротической трансформации печени. Отмечается умеренное повышение активности трансаминаз с характерным преобладанием АСТ над АЛТ, также возможно умеренное увеличение показателей холестаза. Дислипидемия, в частности увеличение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) не свойственно больным с АБП. При наличии СД 2 типа у больных с АБП может выявляться гипертриглицеридемия. У таких больных печень становится плотной, размеры ее в межрецидивный период полностью не нормализуются (10).

В случае с НАЖБП, как и в случае с АБП, возможно отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), не исключено наличие воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Визуализационные методы диагностики, несмотря на достаточно высокую информативность, не позволяют выявить признаки стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени, поэтому с целью верификации диагноза необходимо проведение пункционной биопсии печени.

При выборе метода лечения НАЖБП учитывают основные этиопатогенетические и фоновые факторы болезни.

При развитии НАЖБП на фоне ожирения и СД наиболее эффективно постепенное снижение массы

тела, достигаемое соблюдением диеты и адекватных физических нагрузок. Уменьшение массы тела и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности.

Методы терапии

Лечение больных НАЖБП необходимо начинать с отмены всех потенциально гепатотоксичных препаратов, что обычно приводит к улучшению функционального состояния печени.

Назначение при НАЖБП урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут), обладающей цитопротекторным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и антиапоптотическим эффектами, оказывает положительное влияние на биохимические показатели и холестаза. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) уменьшает также выраженность стеатоза, однако ее влияние на гистологические характеристики неалкогольного стеатогепатита требует дальнейшего изучения. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза. Так, в исследовании на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена 3 типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов (11, 12).

В рандомизированном проспективном исследовании, включавшем 48 пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, не ответивших на лечение симвастатином или аторвастатином, комбинация симвастатина или аторвастатина в дозе 20 мг в сутки с УДХК в минимальной дозировке 15 мг на 1 кг массы тела в течение 4 месяцев оказалась более эффективной в снижении содержания холестерина в сыворотке крови по сравнению с приемом только соответствующего статина в дозе 40 мг/сут (11, 12).

Таким образом, главной задачей фармакотерапии НАЖБП служит предотвращение развития и прогрессирования фиброза печени. В этом отношении доказана эффективность трех лекарственных средств: УДХК; эссенциальных фосфолипидов (активный компонент – полиненасыщенный фосфатидилхолин – ПФХ); Силимарина (13, 14, 15). Одним из эффективных и перспективных направлений лечения НАЖБП является преодоление инсулинорезистентности путем снижения массы тела и назначения препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину. В качестве последних в настоящее время применяется ряд гипогликемических препаратов: метформин (производное бигуанидов), пиоглитазон и росиглитазон (производные тиазолидиндионов). Метформин стимулирует окисление жирных кислот, подавляет экспрессию липогенных ферментов, снижает как периферическую, так и центральную инсулинорезистентность. В клинических исследованиях показано, что на фоне приема метформина у больных НАЖБП снижается уровень гипергликемии и повышается чувствительность тканей к инсулину, снижается активность печеночных ферментов, а также уменьшается выраженность жировой дистрофии, воспалительных изменений и фиброза (16).



Адеметионин
Гептрал
одна жизнь – одна печень



У каждой печени есть
своя история

8 400 новых
свечей зажигания

4 900 литров
замененного масла

26 лет «заправок»
после тяжелого
дня

Одна печень

**Гептрал – это возможность
увидеть и почувствовать
улучшение**

ГЕПТРАЛ® (Адеметионин). Регистрационное удостоверение П N011968/02-280211. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, Адеметионин 400 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Гептрал® относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холергетическое и холинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Холергетический и гепатопротективный эффект сохраняется до 3 месяцев после прекращения лечения. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Внутривеночный холестаза при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях: жировая дистрофия печени; хронический гепатит; токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики; противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы); хронический бескаменный холецистит; холангит; цирроз печени; энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Внутривеночный холестаза у беременных. Симптомы депрессии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата. Возраст до 18 лет. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: Применение высоких доз адеметионина в III триместре беременности не вызвало никаких нежелательных эффектов. Применение препарата Гептрал® у беременных в I триместре и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутривенно и внутримышечно. Лиофилизат нужно растворять в специально прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Остаток препарата должен быть утилизирован. Препарат нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция. Препарат Гептрал® при внутривенном применении вводят очень медленно. ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ: От 400 мг/сутки до 800 мг/сутки (1-2 флакона в сутки) в течение 2-х недель. ДЕПРЕССИЯ: 400 мг/сутки (1 флакон в сутки) в течение 15-20 дней. При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата Гептрал® в виде таблеток в дозе 800-1600 мг/сутки на протяжении 2-4 недель. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Среди наиболее частых побочных реакций отмечены тошнота, боль в животе и диарея. Обобщенные данные о побочных реакциях, которые отмечались на фоне применения адеметионина как в таблетках, так и в инъекционной лекарственной форме, содержатся в инструкции по применению. ПЕРЕДОЗИРОВКА: Клинических случаев передозировки не отмечалось. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения дополнительной информации обращайтесь, пожалуйста, в московское представительство Эбботт. Информация для медицинских работников.

В исследовании, проведенном на кафедре гастроэнтерологии и диетологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования в 2010 г., показана эффективность S-аденозилметионина при неалкогольном стеатогепатите. В ходе длительного (в течение 6 месяцев) приема адеметионина (1200 мг в сутки) отмечен более быстрый регресс клинических проявлений и улучшение биохимических показателей. Однако адеметионин не обладает гиполипидемическим действием, столь необходимым в лечении НАЖБП. На фоне приема адеметионина, как показано в вышеназванном исследовании, уровень холестерина снижился, но не достигал целевых значений.

При АБП основой лечения является исключение токсического воздействия алкоголя на печень.

В лечении стеатоза печени, помимо модификации образа жизни и питания, исключения алкоголя, выделяется непосредственно гепатопротекторная терапия. Исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при вызванном этанолом поражении печени, недостаточно для окончательного определения места этого лекарственного средства при различных формах АБП. По-видимому, данное обстоятельство во многом связано со значительной гетерогенностью клинических вариантов АБП и отсутствием общепринятых рекомендаций по дозировке препарата и длительности курса терапии при этой патологии. Тем не менее многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме АБП.

Более эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения больных с АБП является назначение адеметионина (Гептрала). Адеметионин обладает гепатопротективным, антидепрессивным, антиоксидантным и регенерирующим свойствами. Наиболее важным свойством данного препарата в лечении больных с АБП является его нейропротективное и регенерирующее действие и выраженный антифибротический эффект. Адеметионин – донатор метильной группы – является препаратом выбора при токсических и лекарственных поражениях печени, при лечении больных с алкогольной энцефалопатией, депрессивном синдроме, включая вторичный абстинентный синдром. Назначается адеметионин в дозе 800–1200 мг/сут в острой стадии алкогольного стеатогепатита (АСГ) внутривенно в течение 2 недель с последующим приемом 800 мг/сут таблетированных форм в течение 2–3 недель.

Заключение

Основу НАЖБП, так же как и АБП, составляет стеатоз (жировая инфильтрация печени), который считается доброкачественным и обратимым состоянием. Однако вправе ли практикующий врач оставлять без должного внимания факт выявления признаков жировой дистрофии печени? Ответ очевиден: «Нет, не вправе». Стеатоз печени является важной медицинской и социальной проблемой, так как, несмотря на кажущееся благоприятное течение, это заболевание может приводить к развитию воспалительных изменений в печени с исходом в цирроз.

Несмотря на большое количество фундаментальных открытий в области гепатологии, многие

аспекты лечения и профилактики заболеваний печени нуждаются в дальнейшем изучении и теоретическом обосновании. 

Литература

1. Kim W.R., Brown R.S., Terrault N.A., El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop // *Hepatology*. 2002. Vol. 36. № 1. P. 227–242.
2. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. № 1. P. 307–328.
3. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // *Болезни печени и желчевыводящих путей*. Изд. 2-е / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005. С. 205–216.
4. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 224 с.
5. Beteridge D.J. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes // *Eur. Heart. J. (Suppl. G)*. 2004. Vol. 6. P. 3–7.
6. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005. № 4. С. 24–27.
7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. С. 7–40.
8. Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. *Gastrointestinal and liver disease*. Saunders, 2002. P. 1375–1391.
9. Kono H., Rusyn I., Yin M., Gäbele E., Yamashina S., Dikalova A., Kadiiska M.B., Connor H.D., Mason R.P., Segal B.H., Bradford B.U., Holland S.M., Thurman R.G. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 106. № 7. P. 867–872.
10. Маевская М.В. Алкогольная болезнь печени // *Consilium Medicum*. 2001. Т. 3. № 6. С. 256–260.
11. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Zoli M., Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet*. 2001. Vol. 358. № 9285. P. 893–894.
12. Holoman J. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: Effect of short term therapy with ursodeoxycholic acid // *Falk Symposium № 121, October 14–15, 2000. Den Haag (Netherlands)*. Poster Abstract № 32.
13. Минушкин О.Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами // *Consilium Medicum*. Экстравыпуск. 2001. С. 9–11.
14. Подымова С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени // *Consilium Medicum*. Экстравыпуск. 2001. С. 3–5.
15. Méndez-Sánchez N., Arrese M., Zamora-Valdés D., Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Liver. Int.* 2007. Vol. 27. № 4. P. 423–433
16. Павлов Ч.С., Золоторевский В.Б., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007. Т. 17. № 1. С. 90.

Всероссийское общество неврологов

Национальная ассоциация по изучению
болезни Паркинсона и расстройств движения

Российская медицинская академия
постдипломного образования

Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И.Пирогова

28 сентября 2012

Москва

**Конференция
с международным
участием**



Расстройства движений в молодом возрасте Базальные ганглии и токсины

Председатель конференции: академик РАМН, профессор Е.И.Гусев

В программе конференции:

Расстройства движений, вызванные психоактивными веществами. **Э. Лиис** (Великобритания)

Нейролептические дискинезии как нейротоксический синдром. **В.Л. Голубев** (Россия)

Марганец и меткатинон как токсины. **П. Таба** (Эстония)

Клиническая картина эфедриновой энцефалопатии. **Н.В. Федорова** (Россия)

Опыт 8-летнего наблюдения больных эфедриновой энцефалопатией. **Я. Санотский** (Украина)

Эфедриновая энцефалопатия: от патогенеза к лечению. **О.С. Левин** (Россия)

Расстройства движений, вызванные токсическим действием металлов. **М.В. Селихова** (Россия)

Роль окислительного стресса при нейродегенеративных заболеваниях и перспективы их лечения.

Е.А. Катунина (Россия)

Болезнь Паркинсона с ранним началом. **С.Н. Иллариошкин** (Россия)

Лечение моторных флуктуаций и дискинезий при болезни Паркинсона с ранним началом.

И.В. Литвиненко (Россия)

Фармакоэкономические аспекты и качество жизни больных при болезни Паркинсона с ранним началом. **А.Б. Гехт** (Россия)

Нейрохирургическое лечение дистонии молодого возраста. **В.А.Шабалов, А.А. Томский** (Россия)

Возможности ботулинотерапии в лечении мышечных дистоний. **С.Л. Тимербаева** (Россия)

**Конференция состоится 28 сентября 2012 по адресу: Лаврушинский пер., 12,
Государственная Третьяковская галерея, Инженерный корпус (м.Третьяковская)**

Участие в конференции бесплатное

Регистрация: на сайте www.eecmedical.ru

и по электронной почте info@eecmedical.ru

Тел./факс: +7(495)592-06-59, тел.: +7(916)567-35-29

Технический организатор

EEC Medical

Educational Event Coordinator

Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности

Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.
ЦНИИ гастроэнтерологии, Москва

Последнее десятилетие характеризуется повышенным интересом клиницистов к проблеме метаболического синдрома (МС), который рассматривается как основа полиморбидности и является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. МС представляет собой комплекс нарушений углеводного и липидного обмена, связанных однотипными патогенетическими механизмами. В основе этих нарушений лежит снижение чувствительности тканей к инсулину – инсулинорезистентность (ИР). Для проявления МС характерно наличие абдоминального ожирения, дислипидемии (ДЛП), артериальной гипертензии и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета (СД) 2 типа.

Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития ССЗ, в основе которых лежит ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), в литературе известен под следующими названиями:

- 1) метаболический трисиндром (J. Samus, 1966);
- 2) полиметаболический синдром (P. Avogaro, 1965);
- 3) синдром избытка (A. Mehnert, 1968);
- 4) метаболический синдром (M. Hanefeld, 1991);
- 5) синдром X (G. Reaven, 1988);
- 6) смертельный квартет (J. Kaplan, 1989);
- 7) гормональный метаболический синдром (P. Bjorntorp, 1991);
- 8) синдром инсулинорезистентности (S. Haffner, 1992);
- 9) смертельный секстет (G. Enzi, 1994);
- 10) метаболический сосудистый синдром (M. Hanefeld, 1997).

В 1988 г. G. Reaven выдвинул предположение, что ИР и ГИ не только являются ключевыми звеньями

в патогенезе инсулиннезависимого СД (ИНСД), но и во многом способствуют развитию ишемической болезни сердца (ИБС).

M.P. Stern (1995) выдвинул гипотезу существования «общего корня» у атеросклероза и СД.

В последнее десятилетие практические врачи все чаще сталкиваются с термином «синдром X», или «метаболический синдром», который был введен в 1988 г. профессором G.M. Reaven. Этот термин объясняет, что ожирение, нарушение углеводного, липидного обмена и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии связаны общим патогенетическим механизмом – снижением чувствительности тканей организма к действию инсулина, то есть ИР.

В состав компонентов МС включена и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) (1–4).

Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» в современном понимании определяет развитие поражения печени, включающего жировую дистрофию (ЖД); жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ) – и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз) (1, 3, 5).

ИР и сопутствующая ей компенсаторная ГИ являются одними из основных этиологических причин изменений в печени.

Факторы риска развития неалкогольной жировой болезни печени

По данным литературы, ИР является одним из ключевых факторов риска возникновения НАЖБП, однако патогенетические механизмы и роль ИР в развитии НАЖБП полностью не изучены (6). Не совсем ясно взаимосвязь развития воспалительных изменений и фиброза в печени при ИР (7).

Печень обладает свойством постоянно продуцировать глюкозу, в основном за счет распада гликогена (гликогенолиз), а также за счет синтеза глюкозы (глюконеогенез). В норме имеется равновесие между глюконеогенезом натошак и утилизацией глюкозы

мышцами. Концентрация инсулина в крови возрастает после приема пищи в ответ на гипергликемию. В норме в печени инсулин стимулирует образование гликогена и тормозит синтез глюкозы и распад гликогена. При ИР в печени происходит сбой регуляторных механизмов обмена углеводов: усиливается синтез и секреция в кровь глюкозы, начинается распад гликогена, а его образование и накопление в печени угнетаются (8, 9, 10).

Ожирение, которое также тесно связано с наличием ИР, служит и одним из факторов риска развития НАЖБП. В частности, оно способствует увеличению поступления в кровь свободных жирных кислот (СЖК), при повышении концентрации которых в системе портальной вены образуются высокотоксичные радикалы, что приводит к воспалительным изменениям в печени. Существование тесной связи между ИР и НАЖБП описано рядом исследователей (11, 12, 13).

Гиперлипидемия (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия или их сочетание) также является фактором риска развития НАЖБП. Согласно данным литературы, морфологические изменения печени при атерогенной ДЛП большинство авторов описывают как жировую дистрофию (14, 15) или жировой гепатоз, однако в 20–81% случаев выявляются и воспалительные изменения – НАСГ (5).

МС способствует развитию серьезных заболеваний, таких как атеросклероз, СД 2 типа, которые стоят на первом месте по уровню смертности в популяции (14, 16). Понимание процессов патогенеза, которые приводят к усугублению факторов риска МС, способствует снижению ССЗ. Для достижения успеха в лечении пациентов с МС профилактические и терапевтические мероприятия следует проводить в соответствии с основными патогенетическими звеньями его развития.

В настоящее время возможности фармакотерапии МС несовершенны. Препараты, которые обладают способностью снижать гипергликемию и повышать чувствительность к инсулину, могут оказывать побочные действия (17). Применение гиполипидемических препаратов при отсутствии объективной информации о функциональных и морфологических изменениях в печени увеличивает риск развития побочных эффектов, в том числе лекарственных поражений печени (18).

В настоящее время лечение больных НАЖБП проводится препаратами, обеспечивающими комплексный эффект: антиоксидантную защиту, стабилизацию мембран гепатоцитов, иммуномодуляцию, стимулирующую противовоспалительную активность (1). В связи с этим целью исследования явилось изучение клинических, функциональных и морфологических особенностей поражений печени больных НАЖБП в сочетании с атерогенной ДЛП и/или ИР, а также в процессе лечения НАЖБП с учетом выявленных нарушений.

Материалы и методы

Обследовано 240 больных с клиническими признаками НАЖБП. Из числа обследованных 100 больных с изменениями липидного спектра без нарушения углеводного обмена: больные с атерогенной ДЛП 2а и 4 типов (уровень общего холесте-

на (ОХС) > 5,0 ммоль/л; уровень триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л и/или холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) < 1 ммоль/л), средний возраст составил 54,0 ± 8,9 лет; 78 больных с нарушением углеводного обмена без изменений липидного спектра: больные с НТГ (с наличием ИР, подтвержденной тестом НОМА-ИР), средний возраст составил 53,3 ± 12,1 лет; 14 больных с СД 2 типа с изменением как углеводного, так и липидного обмена.

В качестве контрольной группы обследовано 48 больных без ИР и ДЛП, с клиническими проявлениями НАЖБП.

При распределении больных по половому признаку преобладали женщины (55,71 ± 2,6%), что соответствует данным литературы, которые свидетельствуют о преобладании женщин в структуре заболеваемости НАЖБП (8, 16).

При обследовании больных были использованы:

1. Общеклинические методы (сбор анамнеза; объективный осмотр; с целью исключения у больных злоупотребления алкоголем использовался так называемый объективный анамнез – беседа с родственниками пациентов и тест CAGE); биохимический анализ крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), билирубин, ОХС, глюкоза); оценивали липидный спектр сыворотки крови (ОХС, ЛПНП (липопротеиды низкой плотности), ЛПВП, ТГ); проводили исследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, ТТ, G методом ПЦР (полимеразная цепная реакция). Все биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе Olympus AU-400 с использованием реактивов фирмы Olympus. Для определения НТГ использовался вариант непрямого метода – пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ), а также для всех больных использовался более чувствительный метод для определения ИР – НОМА-тест.

2. Инструментальные методы: трансабдоминальная ультрасонография органов брюшной полости (по стандартной методике, с использованием аппарата Sony RT-X 200 (Япония) с датчиком с частотой 3,5 МГц в В-режиме). Особое внимание уделялось состоянию гепатобилиарной системы (оценивались размеры, эхогенность паренхимы печени, видимость сосудистого рисунка).

3. Морфологическое исследование пункционной биопсии печени: оценивался индекс гистологической активности (ИГА), степень фиброза, типичные особенности воспалительного инфильтрата и стеатоза.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа клинической симптоматики больных всех групп свидетельствуют о неспецифичности предъявляемых пациентами жалоб (достоверных различий между группами не выявлено). Клиническая картина НАЖБП характеризуется неспецифическими симптомами (общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления).

При анализе частоты встречаемости различных клинических симптомов в зависимости от типа ДЛП достоверных различий не выявлено. Однако отмече-

Таблица 1. Показатели цитолитического и холестатического синдрома у больных неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от наличия дислипидемии (ДЛП) и инсулинорезистентности (ИР), М ± m

Лабораторные показатели	Группа больных без ИР (n = 48)	Группа больных с ДЛП (n = 100)	Группа больных с ИР (n = 78)	Группа больных с СД 2 типа (n = 14)
АЛТ, ЕД/л	50,54 ± 5,97	58,0 ± 6,72****	91,53 ± 3,48*	118,16 ± 3,77**
АСТ, ЕД/л	42,05 ± 4,19	49,67 ± 3,23****	77,81 ± 2,73*	141,50 ± 4,31**, ***
ЩФ, ЕД/л	138,76 ± 17,92	170,59 ± 15,41	154,93 ± 15,85	188,77 ± 16,64*
ГГТП, ЕД/л	115,11 ± 12,45	109,00 ± 16,82****	143,68 ± 13,8*	164,82 ± 12,05*

* Достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных без ИР и с ИР (p < 0,05).

** Достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных без ИР и с СД 2 типа (p < 0,05).

*** Достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных с ИР и с СД 2 типа (p < 0,05).

**** Достоверная разница активности цитолитического и холестатического синдрома между группами больных с ДЛП и больных с ИР и с СД 2 типа (p < 0,05).

Таблица 2. Показатели липидного спектра больных неалкогольной жировой болезнью печени без инсулинорезистентности (ИР) и с сахарным диабетом (СД) 2 типа, М ± m

Лабораторные показатели	Группа больных без ИР (n = 48)	Группа больных с СД 2 типа (n = 14)
ОХС, ммоль/л	5,65 ± 0,08	7,3 ± 0,3*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,75 ± 0,07	4,38 ± 0,33*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,13	1,19 ± 0,06
ТГ, ммоль/л	1,41 ± 0,18	2,51 ± 0,27*

* Достоверная разница между показателями липидного обмена между группой больных без ИР и группой больных с СД 2 типа (p < 0,05).

но статистически достоверное увеличение частоты предъявляемых жалоб на сухость во рту и проявлений астенического синдрома в группах с НТГ и с СД 2 типа по сравнению с больными без ИР.

Анализ лабораторных данных выявил достоверное повышение активности цитолитического синдрома у пациентов с НАЖБП (табл. 1): в группе больных с атерогенной ДЛП концентрация АСТ была повышена в среднем в 1,5 раза (p < 0,05); АЛТ – в 2 раза (p < 0,05). В группе больных с нарушением углеводного обмена значения АЛТ и АСТ были достоверно выше у больных с СД 2 типа, концентрация трансаминаз повышена в среднем в 3–4 раза.

Во всех группах отмечался холестатический компонент: уровень ГГТП был повышен у всех обследованных больных, достоверно выше в группе с НТГ и с СД 2 типа по сравнению с больными с нарушением липидного обмена. Повышение уровня ЩФ отмечено в группе больных с нарушением углеводного обмена (достоверно выше у больных с СД 2 типа) и не характерно для больных НАЖБП с нарушением липидного обмена.

Наличие синдрома холестаза, в основном за счет увеличения значения ГГТП, свидетельствует о повреждении билиарного полюса гепатоцитов, что подтверждалось результатами гистологического исследования печени.

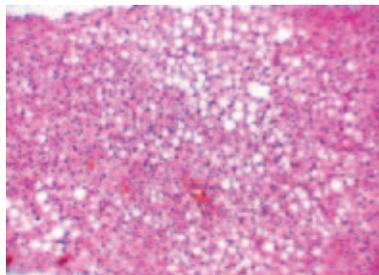


Рис. 1. Тотальная жировая дистрофия гепатоцитов при сахарном диабете у больной Л., 1955 г.р. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 120 раз

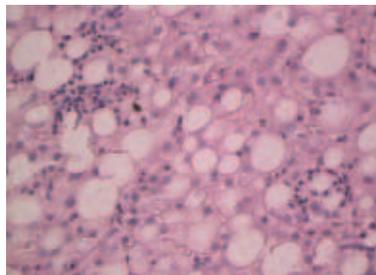


Рис. 2. Внутривольковые смешанноклеточные инфильтраты, жировые кисты у больной Ч., 1953 г.р., с нарушением толерантности к глюкозе. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

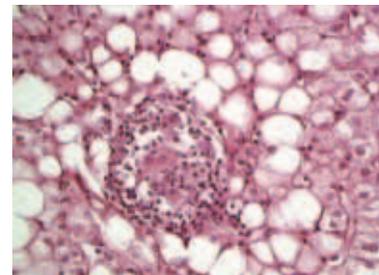


Рис. 3. Внутривольковая макрофагальная липогранулема у больного с гиперхолестеринемией. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

Таблица 3. Средние значения морфологических индексов у больных неалкогольной жировой болезнью печени

Морфологический индекс	ДЛП 2а типа	ДЛП 4 типа	Без ИР	ИР	СД 2 типа
Индекс Кноделя	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,7	3,0 ± 0,64	3,8 ± 0,66	4,3 ± 0,78
Индекс стеатоза	1,0 ± 0,04	1,33 ± 0,05	1,25 ± 0,6	1,63 ± 0,7	2,0 ± 0,7
Индекс фиброза	0,57 ± 0,03	0,89 ± 0,04	0,75 ± 0,16	1,3 ± 0,48	1,6 ± 0,58

ДЛП – дислипидемия; ИР – инсулинорезистентность; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа.

Таким образом, для пациентов с НАЖБП характерно повышение уровня трансаминаз до 1,5–4 норм (как аланинаминотрансферазы (АЛТ), так и аспаратаминотрансферазы (АСТ), что является маркером изменения не только проницаемости мембран гепатоцитов, но и разрушения самих органелл печеночных клеток). Наиболее выраженный цитолитический синдром при НАЖБП характерен для больных с СД 2 типа (с нарушением как липидного, так и углеводного обмена).

По характеру нарушений липидного обмена у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП наиболее характерно повышение уровня ЛПНП и ТГ, что, вероятнее всего, обусловлено наличием абдоминального типа ожирения и повышением за счет этого содержания СЖК. Выявлена корреляционная взаимосвязь между уровнем общего холестерина (ОХС) и глюкозы в группе больных с СД 2 типа ($r = 0,25$; $p < 0,05$). Согласно полученным результатам, у больных с увеличением степени нарушения углеводного обмена нарастают и изменения липидного обмена (табл. 2).

Для уточнения состояния и характера поражения печени проводилась пункционная биопсия печени. Морфологическое исследование биоптатов на сегодняшний день остается самым достоверным и точным методом диагностики НАЖБП.

При изучении морфологических изменений ткани печени у больных всех групп, как правило, наблюдалась сходная гистологическая картина. Одним из наиболее часто встречающихся признаков был выраженный стеатоз гепатоцитов, чаще крупнокапельная жировая дистрофия (рис. 1), главным образом в центрлобулярной зоне. Воспалительные изменения в ткани печени были различной степени

выраженности: от внутридольковых инфильтратов (рис. 2), выявляемых преимущественно у больных с ДЛП, до лобулярных и портальных гепатитов у больных с СД 2 типа (рис. 3). В группе больных с ДЛП выявлялся перисинусоидальный и перигепатоцеллюлярный фиброз (рис. 4) минимальной или умеренной степени активности, реже выявлялся фиброз портальных трактов.

Различные стадии фиброза выявлены у 20 больных с ИР (60,61%), которым было проведено морфологическое исследование печени. Индекс фиброза в группе больных без ИР составил $0,75 \pm 0,04$, фиброз выявлен у 5 больных, выраженность фиброза минимальная. В группе больных с нарушением толерантности к глюкозе индекс фиброза составил $0,42 \pm 0,04$, фиброз выявлен у 8 больных, выраженность фиброза минимальная или умеренная. У больных СД 2 типа индекс фиброза составил $1,6 \pm 0,06$ и преобладали более выраженные стадии фиброза (рис. 5). У больных этой группы часто выявлялись порто-портальные и порто-центральные септы с формированием ложных долек.

При оценке результатов морфологического исследования индекса гистологической активности (ИГА) индекс стеатоза и индекс фиброза был самым высоким в группе больных с СД 2 типа (табл. 3).

Характерные изменения были выявлены в ядрах перипортальных гепатоцитов у больных с НТГ. Цитоплазма перипортальных гепатоцитов, как правило, была свободна от жировых включений, однако кариоплазма в центральной части ядра была разрыхлена, имела низкую оптическую плотность и мелкозернистую структуру, что создавало некоторое подобие «внутриядерной вакуоли» (рис. 6).

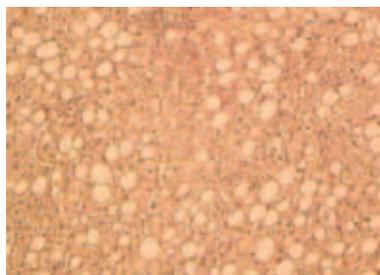


Рис. 4. Диффузный перигепатоцеллюлярный фиброз у больных с ДЛП. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, увеличение в 300 раз

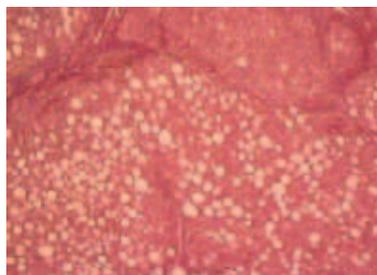


Рис. 5. Выраженный фиброз портальных трактов с формированием порто-портальных септ у больной А., 1951 г.р., с сахарным диабетом 2 типа. Окраска по Ван Гизону, увеличение в 120 раз

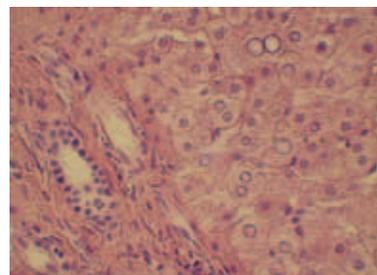


Рис. 6. «Вакуолоподобные ядра» в перипортальных гепатоцитах у больного Д., 1976 г.р., с нарушением толерантности к глюкозе. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 500 раз

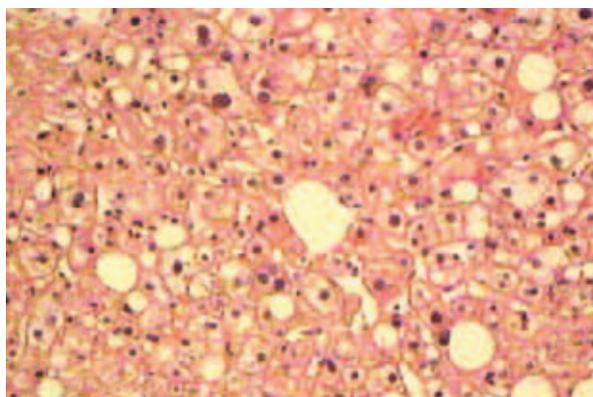


Рис. 7. Выраженный анизокариоз гепатоцитов центральной зоны печеночной дольки. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение в 300 раз

При окраске гистологических срезов PAS-реакцией содержимое этих внутриядерных включений давало положительную реакцию. Такие «вакуолеподобные» ядра встречались в перипортальных гепатоцитах у 28% больных без ИР. У больных из группы с НТГ «вакуолеподобные ядра» встречались почти в два раза чаще (в 47% случаев), а при СД 2 типа – более чем у половины больных.

Установлено, что одним из наиболее характерных гистологических изменений в ткани печени при атерогенной ДЛП является полиморфизм ядер гепатоцитов (преимущественно в периферической зоне печеночной дольки) (рис. 7). Различная степень анизокариоза гепатоцитов была выявлена у всех больных с ДЛП и ИР. Также полиморфизм ядер выявлен у больных с нарушением углеводного обмена: в группе с НТГ 70,57% ядер гепатоцитов имели различную площадь и форму, в группе с СД 2 типа – 100% ядер. В группе больных без ИР полиморфизм ядер выявлялся в 42,86% случаев.

В качестве терапии больных НАЖБП с сопутствующей атерогенной ДЛП проведено лечение ловастатином и симвастатином в дозе 20 мг/сут 54 больным в течение 12 недель. Результаты лечения приведены в таблице 4.

В среднем уровень трансаминаз на 12-й неделе лечения препаратами статинов не превышал 2–3 норм, наиболее характерно повышение уровня ГГТП до 3–4 норм у 60% больных, получающих терапию статинами.

Повышение уровня трансаминаз на фоне лечения статинами обусловлено проявлением их гепатотоксического действия и при сохраняющихся изменениях биохимических показателей анализа крови является причиной отказа от гиполипидемической терапии. Для предотвращения проявления гепатотоксического эффекта статинов целесообразен прием статина 20 мг в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (применялся препарат Урсосан производства компании «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.») 15 мг/кг курсом от 3 до 6 месяцев до нормализации уровня трансаминаз.

В группу больных, получавших комбинированную терапию (симвастатин 20 мг в сутки + Урсосан 15 мг/кг в сутки), выделены 20 больных с наличием атерогенной ДЛП и НАЖБП в стадии НАСГ (гипертрансаминаземия до 2 норм и/или повышение ГГТП до 3 норм).

На фоне приема комбинированной терапии отмечалось достоверное снижение уровня ОХС – на 20,22% от исходных значений – и ХС-ЛПНП – на 27,9%, тенденция к повышению уровня ХС-ЛПВП – на 9,30%, снижение уровня ТГ на 9,77% от исходных значений (табл. 5).

Как видно из таблицы 6, средние значения уровня трансаминаз на 12-й неделе комбинированной терапии достоверно не отличались от исходных величин, а уровень ГГТП имел тенденцию к снижению.

У больных, получавших комбинированную терапию (статин + Урсосан), по сравнению с пациентами, находившимися на монотерапии статинами,

Таблица 4. Динамика биохимических показателей плазмы крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени после 3-месячного курса терапии статинами (n = 54)

Лабораторные показатели	Препарат	До лечения, М ± s	После лечения, М ± s
АЛТ, ЕД/л	Ловастатин	32,42 ± 6,48	54,7 ± 12,73*
	Симвастатин	31,91 ± 7,48	58,3 ± 10,64*
АСТ, ЕД/л	Ловастатин	30,61 ± 8,84	49,9 ± 11,66*
	Симвастатин	31,44 ± 8,67	53,3 ± 14,22*
ГГТП, ЕД/л	Ловастатин	54,2 ± 15,42	99,78 ± 16,12*
	Симвастатин	53,3 ± 14,84	101,8 ± 12,72*
ЩФ, ЕД/л	Ловастатин	193,7 ± 15,62	264,6 ± 17,68
	Симвастатин	187,6 ± 17,68	273,7 ± 18,54

* Достоверное отличие по сравнению с показателями до лечения (p < 0,05); М – среднее значение; s – стандартное отклонение (среднее квадратическое отклонение).

на 12-й неделе лечения достоверно реже ($p < 0,05$) выявлялся цитолитический синдром.

Больные с атерогенной ДЛП ($n = 46$) получали комбинированную терапию статином и ингибитором абсорбции холестерина (эзетимибом). Положительная динамика липидного спектра крови была выявлена уже после 2 недель приема препаратов (табл. 6). Такой вариант гиполлипидемической терапии показан в случаях высокого коронарного риска у больных с НАЖБП в стадии стеатогепатита, однако длительная терапия статинами даже при двойном ингибировании холестерина требует назначения гепатопротекторов с целью предупреждения лекарственных поражений печени у больных с НАЖБП.

В сочетании с атерогенной ДЛП при комбинированной терапии препаратами симвастатин и эзетимиб было получено достоверное снижение: уровня ОХС – с $7,34 \pm 0,8$ до $5,3 \pm 0,6$ ммоль/л; показателей ХС-ЛПНП – с $4,65 \pm 0,8$ до $2,95 \pm 0,15$ ммоль/л. Уровень ХС-ЛПВП достоверно повысился с $0,94 \pm 0,04$ до $1,21 \pm 0,02$ ммоль/л. Таким образом, комбинированная терапия (двойное ингибирование холестерина) уже в течение 2 недель достоверно влияет

на снижение ОХС, ХС-ЛПНП. У больных с НАСГ и отмечающимся повышением АСТ и АЛТ более 3 норм гиполлипидемическая терапия двойного ингибирования требует применения гепатопротекторов. «Золотым стандартом» в лечении так называемых статиновых гепатитов является Урсосан, применяемый в дозе 15 мг/кг веса длительностью до 6 месяцев.

Принимая во внимание тот факт, что помимо атерогенной ДЛП ИР является фактором развития НАЖБП, была поставлена задача оптимизировать лечение больных НАЖБП, ассоциированной с ИР, – проводилась терапия метформином (учитывалось его гипогликемическое действие).

Уровень аминотрансфераз после проведения терапии метформином снизился с 2–3 норм до 1,2–2 норм. Достоверно уменьшились показатели ЩФ – с 6 до 3 норм. После завершения курса терапии произошло достоверное снижение ХС-ЛПВП и ТГ. При проведении морфологического исследования достоверно снизились ИГА, индекс стеатоза и индекс фиброза. Таким образом, терапия метформином у больных НАЖБП с НТГ способствовала улучшению

Таблица 5. Динамика биохимических показателей плазмы крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени после 3-месячного курса комбинированной терапии (симвастатин + Урсосан) ($n = 20$)

Лабораторные показатели	До лечения, $M \pm s$	После лечения, $M \pm s$
АЛТ, ЕД/л	$46,91 \pm 7,32$	$48,77 \pm 11,33$
АСТ, ЕД/л	$38,67 \pm 6,59$	$40,2 \pm 9,87$
ГГТП, ЕД/л	$71,4 \pm 10,56$	$54,7 \pm 11,43$
Билирубин общ., мкмоль/л	$18,4 \pm 8,3$	$18,4 \pm 8,3$
ЩФ, ЕД/л	$190,6 \pm 17,86$	$178 \pm 13,54$
ОХС, ммоль/л	$7,07 \pm 1,04$	$5,64 \pm 1,12^*$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$4,48 \pm 0,98$	$3,23 \pm 1,02^*$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,29 \pm 0,32$	$1,41 \pm 0,37$
ТГ, ммоль/л	$2,25 \pm 0,97$	$2,03 \pm 0,81$

* Достоверное отличие по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Таблица 6. Результаты 2-недельного курса комбинированной терапии (статины + эзетимиб) у больных неалкогольной жировой болезнью печени

Лабораторные показатели	До терапии	После терапии, в течение 2 недель
АЛТ, ЕД/л	$32,0 \pm 1,6$	$28,4 \pm 2,1$
АСТ, ЕД/л	$21,4 \pm 2,4$	$22,6 \pm 1,1$
ЩФ, ЕД/л	$165,5 \pm 2,4$	$117,4 \pm 8,6$
ГГТП, ЕД/л	$38,5 \pm 6,5$	$29,6 \pm 2,4$
ОХС, ммоль/л	$7,34 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,6^*$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$4,65 \pm 0,8$	$2,95 \pm 0,15^*$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$0,94 \pm 0,04$	$1,21 \pm 0,02^*$
Триглицериды, ммоль/л	$4,6 \pm 1,1$	$1,98 \pm 0,75$

* Достоверная разница между показателями до и после комбинированной терапии ($p < 0,05$).

Таблица 7. Показатели цитолитической и гистологической активности больных неалкогольной жировой болезнью печени с инсулинорезистентностью после терапии метформинном, M ± m

Лабораторные показатели	До терапии метформинном	После терапии метформинном в течение 16 недель
АЛТ, ЕД/л	91,32 ± 18,31	46,15 ± 11,53*
АСТ, ЕД/л	114,15 ± 14,4	74,97 ± 13,8*
ЩФ, ЕД/л	141,25 ± 27,38	122,81 ± 30,4
ГГТП, ЕД/л	117,53 ± 31,64	91,84 ± 22,13
ИГА	2,50 ± 0,50*	8,00 ± 2,00
Индекс стеатоза	10,0 ± 0,25	2,50 ± 0,50
Индекс фиброза	1,10 ± 0,50	1,25 ± 0,06

* Достоверная разница между показателями в одной группе до и после лечения.

лабораторных показателей и снижению гистологической активности (табл. 7), что привело к уменьшению клинических проявлений НАЖБП.

После курса терапии метформинном была выявлена положительная динамика, выражающаяся в снижении уровня печеночных трансаминаз и уровня гистологической активности.

Полученные данные свидетельствуют о безопасности и эффективности метформина и позволяют рекомендовать данный препарат в качестве монотерапии у пациентов с НАЖБП при наличии ИР. В случае доминирования у пациента с НАЖБП гиперинсулинемии возможна монотерапия метформинном, оказывающая положительное воздействие на

Таблица 8. Клинические, биохимические и морфологические изменения при неалкогольной жировой болезни печени у больных с дислипидемией (ДЛП), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), сахарным диабетом (СД) 2 типа

Проявления	ДЛП	НТГ	СД 2 типа
Клинические изменения	Малоспецифичны (общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления)		
Цитолитический синдром	До 2 норм	От 2 до 3 норм	От 2 до 5 норм
Морфологические изменения	Стеатоз: крупно-, мелко- и смешаннокапельный. Индекс гистологической активности (ИГА): минимальный, или низкий, или умеренный. Фиброз: отсутствует, минимальный или умеренный. Полиморфизм ядер: 40–70%. Проллиферация дуктул, перидуктулярный фиброз	Стеатоз: отсутствует или крупно-, мелко- и смешаннокапельный. Индекс гистологической активности (ИГА): минимальный, или низкий, или умеренный. Фиброз: отсутствует, минимальный или умеренный. Полиморфизм ядер: 40–70%	Стеатоз: крупнокапельный. Индекс гистологической активности (ИГА): минимальный, низкий, умеренный или выраженный. Фиброз: отсутствует, минимальный, умеренный или выраженный. Полиморфизм ядер: более 70%
Лечение	Препараты статинов или комбинированная терапия (статины + эзетимиб)	Препараты, повышающие чувствительность к инсулину	
	При НАЖБП в стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ): комбинация «статины + УДХК (Урсосан)»	При НАЖБП в стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ): для коррекции атерогенной дислипидемии (ДЛП) применение комбинации «статины + УДХК (Урсосан)»	

клиническое и морфологическое состояние печени, а в сочетании с атерогенной ДЛП показано применение урсодезоксихолевой кислоты в виде препарата Урсосан, который обладает доказанным гиполлипидемическим эффектом и имеет преимущества в этом плане по сравнению с другими гепатопротекторами.

При сравнительной оценке морфологических изменений печени при НАЖБП у больных не было выявлено достоверной разницы в клинической картине. Несмотря на отсутствие различий между клиническими картинами атерогенной ДЛП и ИР, при проведении морфологических исследований было установлено, что у больных с ИР заболевание имеет более агрессивное течение. В частности, ИГА у больных с атерогенной ДЛП 2а типа составил $3,4 \pm 0,8$, у больных с атерогенной ДЛП 4 типа – $3,3 \pm 0,7$, у больных с СД 2 типа этот показатель составил $4,3 \pm 0,78$ (табл. 3, 8).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дифференцированной этиотропной терапии НАЖБП с учетом преобладающих факторов развития поражений печени – атерогенной ДЛП или ИР. В группе больных с СД 2 типа (с изменением углеводного и липидного обменов) выявлены наиболее выраженные лабораторные и морфологические изменения.

Выводы

- Клиническая картина НАЖБП неспецифична, без достоверного различия между группами больных с ДЛП, нарушением толерантности к глюкозе и больных с СД 2 типа.
- Биохимические и морфологические изменения печени наиболее выражены в группе больных с СД 2 типа.
- Лечение НАЖБП следует проводить с учетом этиологии (наличие ДЛП и/или ИР) и стадии НАЖБП (стеатоз, НАСГ, фиброз).
- Для коррекции атерогенной ДЛП у больных с НАЖБП с целью быстрого достижения гиполлипидемического эффекта наиболее эффективна комбинированная терапия (двойное ингибирование холестерина) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (препарат Урсосан). У больных с НАЖБП в стадии НАСГ при назначении статинов необходима терапия «сопровождения» в виде препарата Урсосан в дозе 15 мг/кг веса длительностью до 4–6 месяцев.
- При лечении больных НАЖБП, ассоциированной с ИР и СД 2 типа, предпочтительнее терапия метформин в сочетании с Урсосаном (учитывая плейотропный гиполлипидемический эффект препарата). Курсы терапии Урсосаном длительностью от 8–12 недель назначаются в зависимости от показателей активности печеночных ферментов. 

Литература

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // *Болезни печени и желчевыводящих путей*. Изд. 2-е / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2005. С. 205–216.
2. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Григорьева В.П., Волошейникова Т.В. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение // *Качество жизни. Медицина*. 2004. № 2 (5). С. 53–59.

3. Подымова С.Д. *Болезни печени*. М.: Медицина, 2005. 767 с.
4. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis: definition and pathology // *Semin. Liver Dis.* 2001. Vol. 21. № 1. P. 3–16.
5. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Non-alcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. № 1. P. 91–100.
6. Sakata R., Ueno T., Nakamura T. et al. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease patients: a double-blind placebo-controlled study // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44. Suppl. 2. P. A713.
7. Garcia-Monzon C., Fernández-Bermejo M. A wider view of diagnostic criteria of non-alcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. № 3. P. 840–842.
8. Перова Н.В., Метельская В.А. Решенные и нерешенные вопросы патогенеза метаболического синдрома // *Гепатология*. 2003. № 6. С. 26–33.
9. Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes*. 1986. Vol. 35. № 9. P. 990–998.
10. Pessayre D., Mansouri A., Fromenty B. Non-alcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2002. Vol. 282. № 2. P. G193–G199.
11. Камердина Л.А. Состояние печени при сахарном диабете и синдроме сахарного диабета при некоторых поражениях печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1980. 25 с.
12. James O.F., Day C.P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance // *J. Hepatol.* 1998. Vol. 29. № 3. P. 495–501.
13. Willner I.R., Waters B., Patil S.R., Reuben A., Morelli J., Riely C.A. Ninety patients with non-alcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. № 10. P. 2957–2961.
14. Brunzell J.D., Ayyobi A.F. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 115. Suppl. 8A. P. 24S–28S.
15. Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Semin. Diagn. Pathol.* 1998. Vol. 15. № 4. P. 246–258.
16. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // *Кардиоваскул. терапия и профилактика*. 2002. № 3. С. 4–8.
17. Angulo P., Lindor K.D. Treatment of non-alcoholic fatty liver: present and emerging therapies // *Semin. Liver Dis.* 2001. Vol. 21. № 1. P. 81–88.
18. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // *Терапевтический архив*. 2003. № 8. С. 51–55.

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно- сосудистые риски

Л.А. Звенигородская, д.м.н., проф.; Е.А. Черкашова, к.м.н.
ЦНИИ гастроэнтерологии

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с атерогенной дислипидемией (ДЛП) и атеросклеротическим поражением сосудов, в настоящее время являются доминирующими среди причин инвалидизации и смертности населения. По определению R. Ross (1993), атеросклероз – это системное, хронически протекающее воспаление всего организма, возникающее при нарушении липидрегулирующих процессов в печени (1). Не исключено, что это определение явилось поводом для признания неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) одной из основных причин риска возникновения и осложнений ССЗ. Экспертами Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH) НАЖБП признана шестым диагностическим критерием метаболического синдрома и одним из основных факторов риска развития ССЗ и их осложнений (2006). НАЖБП ранее рассматривалась как заболевание, развивающееся на фоне ожирения (из-за переедания) и сахарного диабета (СД). Интерес к изучению НАЖБП возрастает с каждым годом. По данным Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study), исследования PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study – Мюнстерское проспективное сердечно-сосудистое исследование), а также на основании диагностических критериев метаболического синдрома ATR III (Adult Treatment Panel III – Рабочая группа по лечению взрослых, 2001), риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы в течение 10 лет достоверно выше у больных с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП.

Этиология

Нарушение функционального состояния печени является одним из основных факторов развития атерогенной ДЛП, так как процесс нарушения липидного метаболизма начинается на уровне гепатоцита (2). Вместе с тем печень является органом-мишенью атерогенной ДЛП.

В современной литературе представлены достаточно противоречивые данные о нарушениях функций печени при ДЛП. Так, ряд авторов утверждают, что при ДЛП в значительной степени страдают только желчепroduцирующая и желчевыделительная функции печени, что обусловлено повышением проницаемости и деструкцией мембран гепатоцитов, регистрируемых как печеночная гиперферментемия – повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (3). Изменения печени при ДЛП – жировой гепатоз (ЖГ) – относят к «безвредным состояниям», не приводящим к каким-либо нарушениям в функционировании гепатоцитов; эти состояния самостоятельно проходят после устранения этиологического фактора (1, 3, 4).

Согласно данным литературы, основные морфологические перестройки, возникающие в печени при ДЛП, соответствуют явлениям ЖГ. Жировая дистрофия приводит к повреждению митохондрий и лизосом гепатоцитов, нарушению преобразования свободных жирных кислот, а впоследствии – к холестазу и увеличению синтеза липидов, что и послужило причиной тщательного изучения этой патологии печени при нарушениях липидного обмена. Многие исследователи, не отрицая относительной безопас-

Таблица 1. Классификация алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени*

Алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП)	Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)
Жировая алкогольная печень	Жировая инфильтрация печени
Алкогольный стеатогепатит (АСГ)	Жировая болезнь печени (ЖБП)
Алкогольный цирроз печени (АЦП)	Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
	Жировой цирроз печени (ЖЦП)

* Адаптировано по (7).

ности ЖГ, утверждают, что это не заболевание, а синдром, отражающий существенные метаболические расстройства в печени (5).

В 1980 г. J. Ludwig и соавт. (6) были опубликованы результаты наблюдений за больными, в анамнезе которых отсутствовали сведения о злоупотреблении алкоголем, но морфологическая картина при исследовании биоптатов печени была неотличима от таковой при алкогольном гепатите. Сочетание двух основных диагностических критериев (признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом и отсутствии алкоголизма) дало основание предложить для таких случаев термин «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ). Несмотря на то что к данным наблюдениям вначале было достаточно скептическое отношение, за последние годы количество сообщений о НАСГ увеличилось, и в настоящее время его рассматривают как самостоятельное заболевание (7).

В последние годы предложено объединить понятия «стеатоз» и «стеатогепатит» и обозначить как «неалкогольную жировую болезнь печени» (определение дано Te Sligte в 2004 г.) (8), при этом стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз рассматриваются как последовательные стадии этого заболевания (9).

Таким образом, понятие НАЖБП четко очерчено и представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую:

- 1) жировую дистрофию печени (стеатоз);
- 2) жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – НАСГ;
- 3) НАСГ с фиброзом;
- 4) жировой цирроз.

По определению U. Leuschner и соавт. (2010), НАЖБП имеет четыре стадии и отличается от алкогольной жировой болезни печени (табл. 1) (7).

Этиологические факторы развития НАЖБП включают:

- нарушение процессов пищеварения и всасывания (заболевания поджелудочной железы, тонкой кишки, желудочные и тонкокишечные анастомозы, избыточное питание, голодание, синдром мальабсорбции любого генеза, парентеральное питание и др.);
- метаболические расстройства и эндокринопатии (сахарный диабет, подагра, гиперлипидемия, гипотиреоз, синдром Кушинга и др.);
- действие лекарств, химических веществ, фитотоксинов, токсинов грибов (в том числе соединения ртути, бора, бария, углерода, фосфора, хрома и таллия, антибиотики и ряд других лекарственных препаратов (тетрациклин, амиодарон, ме-

- тотрексат, кортикостероиды, эстрогены и др.);
- инфекции и воспалительные заболевания кишечника (хронический вирусный гепатит С, туберкулез, избыточный бактериальный рост в кишечнике, язвенный колит, болезнь Крона и др.);
- кислородную недостаточность (анемия, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность);
- беременность;
- криптогенные факторы.

К врожденным метаболическим заболеваниям относятся абеталипопротеинемия, семейный стеатоз печени, болезни накопления гликогена, болезнь Вильсона – Коновалова, галактоземия и др. (10–13).

У большинства больных с ожирением, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом развивается стеатоз, и только у немногих из них – НАСГ, фиброз и цирроз (14). Возможными причинами прогрессирования НАЖБП являются диетические факторы (диета с высоким содержанием растворимых жиров, мяса, сладких напитков; с низким содержанием антиоксидантов и омега-3 жирных кислот), а также избыточный бактериальный рост (15, 16). Не вызывает сомнения тот факт, что ожирение повышает риск развития цирроза у лиц с алкогольной зависимостью. Однако сравнительно недавно получены данные о том, что низкие дозы алкоголя могут оказывать протекторный эффект против НАЖБП/НАСГ, что может быть связано с повышением чувствительности к инсулину (17).

В настоящее время экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) НАЖБП признана одним из основных компонентов метаболического синдрома, включающего такие критерии, как морбидное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа, артериальную гипертонию, ДЛП, холестероз желчного пузыря, липогенный панкреатит.

Поскольку доказана связь НАЖБП с классическими сердечно-сосудистыми факторами риска, отмечено, что у больных данной категории достоверно чаще встречается атеросклероз, что проявляется утолщением интимы сонных артерий, увеличением количества атеросклеротических бляшек и повышением уровня плазменных маркеров эндотелиальной дисфункции (18). Появляется все больше данных о прямой роли НАЖБП в патогенезе атеросклероза и связанных с ним болезней. Показано, что среди больных с СД 2 типа частота сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и периферических сосудистых заболеваний, а также нефропатии и ретинопатии значительно выше в случае сопутствующей НАЖБП (19).

В последние годы наблюдается тенденция увеличения частоты НАЖБП среди детей. По имеющимся данным, НАЖБП встречается примерно у 3% общей детской популяции и у 53% детей с ожирением (20).

Патогенез

Патогенез стеатоза гепатоцитов сложен. Существует несколько концепций его развития. Так, одни авторы выделяют в качестве основного фактора патогенеза НАЖБП единый механизм накопления триглицеридов (ТГ) в печени (21), другие – инсулинорезистентность (22), а ряд авторов отводят наиболее важную роль гормонам пищевого поведения, определяющим развитие ожирения. В свою очередь, различные медиаторы активно секретируются из жировой ткани и регулируют чувствительность рецепторов к инсулину (23–25).

В целом, накопление жира в гепатоците происходит в том случае, если образование ТГ превалирует над синтезом и секрецией липопротеинов гепатоцитом в виде липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (26).

Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит включает ряд патогенетических звеньев, которые идентичны при алкогольном и неалкогольном поражении. По мере накопления жира печеночная клетка становится чрезвычайно уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям. Алкоголь и другие токсины, включая кишечные эндотоксины (27), в реакциях окисления индуцируют избыточную продукцию и накопление в гепатоците свободных радикалов и других токсических биометаболитов (28).

Избыточное образование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к клеточным повреждениям. Пероксидные радикалы реагируют с молекулами жирных кислот с образованием чрезвычайно токсичных гидропероксидов и новых пероксидных радикалов. К токсическим метаболитам, образующимся в процессе ПОЛ, относятся диеновые конъюгаты, которые оказывают детергентный эффект на внутриклеточные белки, ферменты, липопротеины и нуклеиновые кислоты (28).

В процессе окислительного стресса отмечается чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). Эти патологические реакции приводят к некрозам гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и в дольках. Продукты ПОЛ, некрозы гепатоцитов, фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6 являются активаторами звездчатых клеток (клетки Ито). Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза, а при длительном персистировании процесса – цирроза печени (13, 28, 29).

Одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента, является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника (27). Эндотоксин – липополисахаридный комплекс грамотрицательных бактерий, – проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кро-

вообращения, а затем через воротную вену в печень, вызывает повреждение гепатоцитов или потенцирует неблагоприятные действия других токсинов. Эндотоксины повреждают клеточные мембраны, нарушают ионный транспорт, вызывают фрагментацию нуклеиновых кислот, индуцируют образование продуктов свободнорадикального окисления, инициируют апоптоз, стимулируют выработку цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции – комплемента, вазоактивных медиаторов, факторов активации тромбоцитов, гистамина, факторов коагуляции и оксида азота. Предполагается, что развитие эндотоксемии у больных НАЖБП, с одной стороны, характеризуется гиперпродукцией таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8), а с другой – повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам (30).

Более того, исследования на мышах с генетически обусловленным ожирением показывают, что на фоне развивающегося стеатоза печени эти животные становятся весьма чувствительными к эндотоксин-опосредованному повреждению печени. У мышей с избыточным весом после введения эндотоксина наблюдается пониженная продукция ФНО-альфа, и это позволяет предполагать, что стеатоз повышает чувствительность гепатоцитов к токсическому воздействию ФНО-альфа и/или других цитокинов (31).

Материалы и методы исследования

В ЦНИИ гастроэнтерологии (Москва) проведены клинические наблюдения за 108 больными от 35 до 70 лет с различными типами дислипидемии (классификация гиперлипидемий по Фредриксону, 1965 г.).

В исследование включались больные с морбидным ожирением ($OT/OB > 0,9$; $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$), дислипидемией и НАЖБП. До начала исследования всем больным исключался прием гиполипидемических препаратов, кишечных антисептиков, пре- и пробиотиков в течение трех месяцев. Критериями исключения больных являлись: возраст старше 65 лет; органические заболевания толстого кишечника (исключались после проведения колоно- и/или ирригоскопии); вторичное ожирение (установленные генетические дефекты, церебральное ожирение (опухли головного мозга, травма основания черепа и последствия хирургических операций, синдром пустого турецкого седла, травмы черепа, воспалительные заболевания (энцефалит и др.)); эндокринное ожирение (гипофизарное, гипотиреозное, надпочечниковое); ожирение на фоне психических заболеваний и/или приема нейролептиков, наличие гепатита другой этиологии (вирусной, алиментарной)), отказ больного от исследования.

У всех обследуемых больных, помимо тщательного сбора анамнеза и клинического обследования, проводили оценку биохимических показателей крови (общий холестерин (ОХС), ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, триглицериды (ТГ), АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), ГГТП), определение уровня эндотоксина и оксида азота в сыворотке крови по методу В.А. Метельской (2005) (32). Указанные исследования проводились до и после лечения. Также 34 больным провели пункционную биопсию печени с изучением гистологической картины.

В зависимости от изменения показателей функции печени в биохимическом анализе крови больные были разделены на две группы: 1-я группа – больные с нормальной активностью ферментов печени; 2-я группа – больные с повышенной активностью ферментов.

Для выявления влияния коррекции дислипидемии и кишечной микрофлоры на обмен холестерина, функцию печени, уровень эндотоксина и оксида азота в крови больные обеих групп были разделены на три подгруппы: подгруппа А – больные, принимавшие статины; подгруппа В – больные, принимавшие пробиотик; подгруппа С – больные, принимавшие статин в комбинации с пробиотиком.

Для обработки данных был использован стандартный статистический пакет Statistica 6,0 с применением непараметрических методов оценки (критерий Уилкоксона – Уитни-Манна). Критический уровень значимости в исследовании принимался $\leq 0,05$.

При оценке ферментов печени выявлено, что у больных 2-й группы уровень трансаминаз (АЛТ и АСТ) в крови был достоверно выше, чем в 1-й группе. Характерными изменениями явилось повышение уровня ГГТП у большинства больных, входящих в подгруппу с изменениями проб печени. Ряд авторов считают, что резкое повышение активности ГГТП является достаточно специфическим маркером жирового гепатоза (33).

При оценке уровня эндотоксина и оксида азота в крови отмечалось достоверное повышение их в обеих группах больных (уровень эндотоксина превысил нормальные значения в 2,5 раза и составил $0,44 \pm 0,17$ ЕЭ/мл; уровень оксида азота был равен $71,2 \pm 17,2$ мкмоль/л, в 2,2 раза выше нормы). При повышении активности печеночных ферментов указанные показатели достоверно возрастали: уровень эндотоксина – в 1,5 раза, оксида азота – в 1,2 раза. При изучении связи данных показателей с уровнем липидов и печеночных ферментов в крови была выявлена прямая достоверная взаимосвязь ТГ, АСТ и ГГТП с уровнями эндотоксина и оксида азота, а также АЛТ с уровнем эндотоксина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данные маркеры являются показательными в диагностике прогрессирования нарушения функции печени.

При проведении пункционной биопсии печени определялись признаки НАЖБП в стадии стеатогепатита: крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, внутريدольковые инфильтраты, реже портальное воспаление, перигепатоцеллюлярный фиброз и перипортальный фиброз, а также изменения мелких желчных протоков: перидуктулярная лимфоцитарная инфильтрация, перидуктулярный фиброз и пролиферация дуктулов.

Обсуждение результатов

Изучение данных корреляционного анализа указывает на то, что, чем более резко выражены воспалительные изменения в ткани печени, тем выше показатели холестаза и ниже показатели атерогенности крови. Отрицательная корреляция между выраженностью воспалительных изменений в ткани печени и уровнем липидов крови, вероятно, связана с повышенным потреблением ХС и липидов на восстановление структур мембран поврежденных кле-

ток. Помимо этого, пониженный уровень эфиров холестерина в плазме при воспалительных заболеваниях печени может рассматриваться во взаимосвязи с пониженной активностью лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) в пораженной печени, что находит отражение также в периферической крови и, таким образом, в уменьшенной этерификации холестерина жирными кислотами (21, 34). Получена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь показателей эндотоксемии с выраженностью воспалительных изменений печени (индекс гистологической активности, индекс стеатоза). По полученным данным, чем сильнее выражено воспаление в структуре печени, тем выше уровни оксида азота и эндотоксина.

В работе также проанализирована динамика ферментативной активности печени, липидного спектра в зависимости от эндотоксина и оксида азота на фоне гиполипидемической терапии и коррекции кишечной микрофлоры пробиотиком. Изолированное применение гиполипидемической терапии вело к ожидаемому достоверному снижению уровня ОХС (на 28%), ХС-ЛПНП (на 37,5%), с тенденцией к снижению ТГ (на 27,3%) и повышению уровня ЛПВП (на 6,7%) в группе больных с нормальными показателями функции печени. При повышении печеночных ферментов отмечалась статистически недостоверная тенденция к снижению общего холестерина (на 25,2%) и ТГ (на 23,5%), а также достоверное снижение ХС-ЛПНП (на 28%) и повышение ХС-ЛПВП (на 11,1%). Однако к концу первого месяца приема статина в группе больных с изначально нормальной функцией печени у 76% больных отмечены изменения в биохимических пробах печени, а именно повышение уровня АЛТ, АСТ и/или ГГТП до 2–3 норм. Повышение печеночных ферментов более 3 норм отмечено у 3 больных, что, по последним рекомендациям, требовало отмены препарата. У больных с признаками воспаления в печени после лечения статинами отмечалось повышение уровня АЛТ на 15,8%, АСТ – на 12,3%, ГГТП – на 15%, ЩФ – на 6,5%. Наибольшее повышение среди печеночных ферментов на фоне терапии статином отмечено со стороны ГГТП. Однако, наряду с этим, в обеих группах больных было получено достоверное повышение уровня печеночных ферментов в крови после месячного курса терапии статином.

При назначении пробиотика не отмечалось достоверного изменения уровня липидов крови. Динамика печеночных ферментов была более выражена во 2-й группе и заключалась в снижении уровня АЛТ (на 38,53%), АСТ (на 30%) и ГГТП (на 33,2%). Указанные изменения, по-видимому, обусловлены уменьшением воздействия маркеров эндотоксемии за счет улучшения состава кишечной микрофлоры. Показатели эндотоксина и оксида азота в крови на фоне терапии пробиотиком стали достоверно ниже.

Наиболее выражены были изменения всех указанных показателей при комбинированной терапии статином и пробиотиком. Отмечался гиполипидемический эффект, проявляющийся в достоверном снижении ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, ранее повышенных. Динамика печеночных ферментов характеризовалась тенденцией к снижению АЛТ, АСТ и ГГТП в обеих группах. Наибольшая динамика отмечалась для

уровней эндотоксина и оксида азота. Данные маркеры эндотоксемии после комбинированного лечения статином и пробиотиком стали достоверно ниже в обеих группах. Таким образом, у больных НАЖБП с целью коррекции атерогенной ДЛП возможно комбинирование гиполипидемических препаратов, в частности статинов с пробиотиками.

Терапия рифаксимином

С целью коррекции кишечной микрофлоры, уменьшения явлений эндотоксемии, учитывая патогенетические аспекты развития НАСГ, необходимо проводить санацию толстой кишки. В настоящее время в качестве кишечного антисептика все чаще используется препарат Альфа Нормикс. Действующее вещество данного препарата рифаксимин – антибиотик широкого спектра действия с минимальным всасыванием – необратимо связывается с бета-субъединицей фермента бактерий, ДНК-зависимой РНК полимеразой и, следовательно, ингибирует синтез РНК и белков бактерий. В результате необратимого связывания с ферментом рифаксимин проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих желудочно-кишечные инфекции, включая диарею путешественников. Основные группы бактерий, чувствительных к рифаксиминому, указаны в таблице 2.

Широкий антибактериальный спектр рифаксимины способствует снижению патогенной кишечной бактериальной нагрузки, которая обуславливает некоторые патологические состояния. Альфа Нормикс уменьшает:

- образование бактериями аммиака и других токсических соединений, которые в случае тяжелого заболевания печени, сопровождающегося нарушением процесса детоксикации, участвуют в патогенезе и симптоматике печеночной энцефалопатии;
- повышенную пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике;
- присутствие в дивертикулах ободочной кишки бактерий, которые могут участвовать в воспалении вокруг дивертикулярного мешка и, возможно, играют ключевую роль в развитии симптомов и осложнений дивертикулярной болезни;

- антигенный стимул, который при наличии генетически обусловленных дефектов в иммунорегуляции слизистой и/или в защитной функции может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление в кишечнике;
- риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Противопоказанием к применению Альфа Нормикса является повышенная чувствительность к рифаксиминому или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата.

Способ применения Альфа Нормикса для санации кишечника: внутрь взрослым и детям старше 12 лет 2 таблетки (по 200 мг) каждые 8–12 часов (суточная доза 800–1200 мг рифаксимины). Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней. При необходимости повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. Общая продолжительность лечения определяется клиническим состоянием пациентов. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приема.

Затем с целью дальнейшего уменьшения синдрома избыточного бактериального роста в толстой кишке необходим прием пробиотиков, содержащих бифидо- и лактобактерии. Наиболее широко используемым в настоящее время является препарат Бифидоформ комплекс.

Заключение

Таким образом, доказана прямая достоверная корреляционная зависимость прогрессирования воспаления в печени (повышения печеночных ферментов, индекса гистологической активности) и гиперэндотоксемии. Выявлена доминирующая роль нарушения метаболизма кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП и атерогенной дислипидемии. Эндотоксин и оксид азота являются ранними маркерами прогрессирования НАЖБП. Коррекция кишечной микрофлоры совместно с применением статинов может улучшать показатели липидного обмена, не оказывая выраженного гепатотоксического эффекта. Таким образом, формирование и прогрессирование НАЖБП необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта, что предполагает включение в комплекс гиполипидемической терапии у больных с НАЖБП препаратов, нормализующих кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики).

Таблица 2. Микроорганизмы, чувствительные к рифаксиминому (препарат Альфа Нормикс)

Грамотрицательные		Грамположительные	
Аэробные	Анаэробные	Аэробные	Анаэробные
Salmonella spp.; Shigella spp.; Escherichia coli (энтеропатогенные штаммы); Proteus spp.; Campylobacter spp.; Pseudomonas spp.; Yersinia spp.; Enterobacter spp.; Klebsiella spp.; Helicobacter pylori	Bacteroides spp., включая Bacteroides fragilis; Fusobacterium nucleatum	Streptococcus spp.; Enterococcus spp.; Enterococcus faecalis; Staphylococcus spp.	Clostridium spp., включая Clostridium difficile и Clostridium perfringens; Peptostreptococcus spp.



Альфа Нормикс®

рифаксимин - α

выход из лабиринта кишечных проблем

Альфа Нормикс® – антибиотик с минимальным всасыванием – гарантированно очищает кишечник от патогенной микрофлоры

Действует избирательно в просвете кишечника

Помогает избежать системных побочных эффектов

Обладает активностью против большинства патогенных кишечных бактерий

● Лечение желудочно-кишечных заболеваний, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину-α:

- острые желудочно-кишечные инфекции,
- диарея путешественника,
- синдром избыточного роста микроорганизмов в кишечнике,
- печеночная энцефалопатия,
- симптоматическое неосложненное дивертикулезное заболевание ободочной кишки,
- хроническое воспаление кишечника.

● Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Способ применения и дозы

- 1 таблетка 3 раза в сутки или
- 2 таблетки 2 раза в сутки или
- 2 таблетки 3 раза в сутки



Краткая информация для медицинских специалистов (не для пациентов). Р/У: ЛС-001993. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, каждая содержит: рифаксимин с полиморфной структурой альфа - 200 мг. Показания к применению. Лечение желудочно-кишечных заболеваний, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину, например, при острых желудочно-кишечных инфекциях, диарее путешественника, синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночной энцефалопатии, симптоматическом неосложненном дивертикулезном заболевании ободочной кишки и хроническом воспалении кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Противопоказания. Повышенная чувствительность к рифаксимину или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата Альфа Нормикс. Кишечная непроходимость (в том числе частичная). Тяжелое язвенное повреждение кишечника. Способ применения и дозы. Взрослые и дети старше 12 лет: от 1 таблетки каждые 8 часов до 2 таблеток каждые 8-12 часов (соответствует 600-1200 мг рифаксимилина.). Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и определяется клиническим состоянием пациентов. При необходимости повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20 - 40 дней. Общая продолжительность лечения определяется клиническим состоянием пациентов. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приема. Побочное действие. Ниже перечислены побочные эффекты, которые наблюдались в двойных слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях, с частотой $\geq 1\%$ <10%. Большинство побочных эффектов, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, могут быть симптомами заболевания, по поводу которого назначалось лечение в период клинических исследований и о которых сообщается с такой же частотой у пациентов, получающих плацебо. Головокружение, головная боль, вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, позывы на дефекацию, лихорадка. Беременность и период лактации. Препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача. Более подробную информацию смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата или обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн».

Литература

- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s // *Nature*. 1993. Vol. 362. № 6423. P. 801–809.
- Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В., Егорова Е.Г., Хомерики С.Г. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009. № 3. С. 69–77.
- Подымова С.Д. *Болезни печени*. М.: Медицина, 2005. 768 с.
- Burt A.D., Mutton A., Day C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // *Semin. Diagn. Pathol.* 1998. Vol. 15. № 4. P. 246–258.
- Van Strien T., Frijters Jan E.R., Bergers Gerard P.A., Defares P.B. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior // *Int. J. Eating. Dis.* 1986. Vol. 5. № 2. P. 295–315.
- Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55. № 7. P. 434–438.
- Leuschner U.F., Lindenthal B. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Hepatology*. 2010. Vol. 52. № 2. P. 472–479.
- Te Sligte K., Bourrass I., Sels J.P., Driessen A. et al. Non-alcoholic steatohepatitis: review of a growing medical problem // *Eur. J. Intern. Med.* 2004. Vol. 15. № 1. P. 10–21.
- Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // *Фарматека*. 2003. № 10. С. 31–39.
- Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2002. Т. 12. № 5. С. 40–44.
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Хронические заболевания печени: диагностика и лечение // *РМЖ*. 2003. Т. 11. № 5. С. 291–296.
- James O., Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9165. P. 1634–1636.
- Pessayre D., Mansouri A.M., Fromenty B. Non-alcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // *Am. J. Physiol.* 2002. Vol. 282. № 2. P. G193–G199.
- Wilfred de Alwis N.M., Day C.P. Genetics of alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease // *Semin. Liver. Dis.* 2007. Vol. 27. № 1. P. 44–54.
- Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brian P.E. Non-alcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. № 1. P. 91–100.
- Wigg A.J., Robert-Thompson I.C., Dymock R.B. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Gut*. 2001. Vol. 48. № 2. P. 206–211.
- Suzuki A., Angulo P., St Sauver J., Muto A., Okada T., Lindor K. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia // *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. № 9. P. 1912–1919.
- Fracanzani A.L., Burdick L., Raselli S., Pedotti P., Grigore L., Santorelli G., Valenti L. et al. Carotid artery intima-media thickness in non-alcoholic fatty liver disease // *Am. J. Med.* 2008. Vol. 121. № 1. P. 72–78.
- Schwimmer J.B., Deutsch R., Behling C., Lavine J. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis // *Hepatology*. 2005. Vol. 42. P. 610A.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos study // *Hepatology*. 2007. Vol. 46. № 5. P. 1387–1391.
- Dianzani M.U. Biochemical aspects of fatty liver / Ed. by R.G. Meeks, S.D. Harrison, R.J. Bull // *Hepatotoxicology*. Boca Raton, FL: CRC Pr. 1991. P. 327–399.
- Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // *Справочник поликлинического врача*. 2008. № 3. С. 77–80.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // *Ожирение и метаболизм*. 2004. № 1. С. 3–9.
- Altman J. Weight in the balance // *Neuroendocrinology*. 2002. Vol. 76. № 3. P. 131–136.
- Reaven G.M., Laws A. Insulin resistance. The metabolic syndrome X. Humana press, 1999. P. 373.
- Lefkowitz J.H. Hepatobiliary pathology // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2003. Vol. 19. № 3. P. 185–193.
- Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю. и др. Атеросклероз и эндотоксин // *Клиническая геронтология*. 2004. № 7. С. 36–42.
- Niemelä O., Parkkila S., Ylä-Herttuala S. et al. Sequential acetaldehyde production, lipid peroxidation and fibrogenesis in micropig model of alcohol-induced liver disease // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. № 4. P. 1208–1214.
- Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. 1999. Vol. 30. № 6. P. 1356–1362.
- Wanless I.R., Lentz J.S. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors // *Hepatology*. 1990. Vol. 12. № 5. P. 1106–1110.
- Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001. № 3. С. 12–15.
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека // *Клин. лабор. диагн.* 2005. № 6. С. 15–18.
- Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. С. 22.
- Клименко Е.Д., Поздняков О.М. Роль дислипидемии в генезе хронического гепатита // *БЭМ*. 1992. Т. 114. № 10. С. 437–438.

Министерство здравоохранения РФ

**Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ**

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

- Вопросы для обсуждения
- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимация
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

ОРГКОМИТЕТ:

**В г. Москве: Российский кардиологический
научно-производственный комплекс МЗ РФ**

Адрес: 121552, Москва,

3-я Черепковская, 15а.

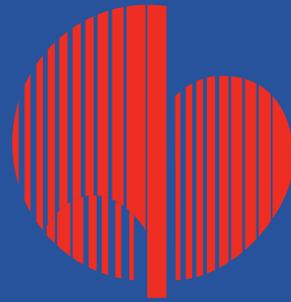
**Телефоны для справок: (495) 414-62-70,
тел. факс: (495) 414-62-14, (499) 149-08-51**

Вся информация на сайте:

WWW.CARDIOWEB.RU

E-MAIL: CONGRESS@CARDIOWEB.RU

Тезисы принимаются до 01.10.2012 г.



**«Неотложная
кардиология –
2012»**

V Всероссийская конференция

**28 – 29 ноября 2012 года
г. Москва**



Энантиомеры или рацематы?

М.Ю. Дробижев¹, д.м.н., проф.; **А.А. Овчинников², д.м.н., проф.;**
А.В. Федотова³, к.м.н.

¹ НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

² ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России, кафедра психиатрии и наркологии
ФПК и ППВ, Новосибирск

³ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра неврологии ФУВ, Москва

Термин «изомерия» (от греч. *ισος* – равный, единообразный и *μερος* – доля, часть) означает существование органических соединений в различных формах (изомерах), которые одинаковы по составу и молекулярной массе, но отличаются по своим свойствам (1). Изомерия обусловлена тем, что атомы углерода могут соединяться в различные цепи. При этом во всех случаях сохраняется четырехвалентность атома углерода, состав и масса молекулы. Например, у газа бутан (C₄H₁₀) существует изомер – изобутан, который также включает четыре атома углерода и десять – водорода (рис. 1).

Представленный пример иллюстрирует так называемую структурную изомерию, связанную с тем,

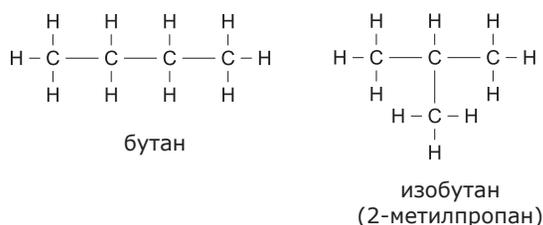


Рис. 1. Бутан и изобутан

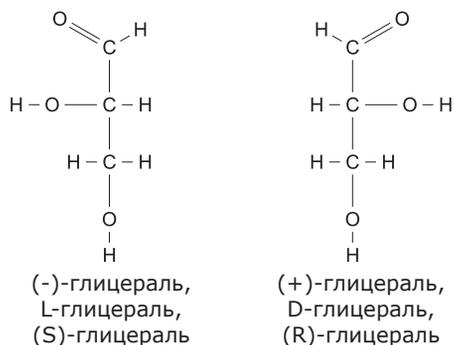


Рис. 2. Изомеры глицеряля (глицеральдегида, глицеринового альдегида)

что изомеры отличаются по своему химическому строению. Однако существуют еще более впечатляющие проявления рассматриваемого феномена: изомеры могут отличаться между собой не по химическому строению, а по пространственной конфигурации молекул (рис. 2).

Соответственно, такая изомерия называется пространственной, или стереоизомерией (от греч. *στερεος* – телесный, твердый, объемный, пространственный) (1). Стереоизомерия возникает, когда в молекуле вещества есть хотя бы один атом (чаще углерода, на рис. 2 он второй сверху), связанный с четырьмя разными заместителями (другими атомами или их группами)¹. При этом заместители расположены так, что изомеры (или стереоизомеры) можно рассматривать в качестве зеркальных отражений друг друга. Поскольку это явление напоминает пространственное соотношение между левой и правой рукой человека (рис. 3), то для его обозначения используется термин «хиральность» (от греч. *χειρ* – рука).

По сути он означает, что молекула вещества обладает центром зеркальной симметрии (или хиральности) и существует в виде стереоизомеров, которые называют еще энантиомерами (от греч. *εναντιος* – находящийся напротив, противоположный и *μερος* – доля, часть).

В ходе почти двухвекового изучения энантиомеров было обнаружено, что они существенно различаются по своим физическим и химическим свойствам (1). В частности, стереоизомеры по-разному взаимодействуют с окружающей средой. Например, если через кристаллы, растворы или даже газообразные формы разных энантиомеров пропускать поляризованный свет, он будет отклоняться в разные стороны – вправо или влево, по часовой стрелке или против нее (отсюда еще одно название стереоизомерии – оптическая изомерия).

Это явление легло в основу первой классификации стереоизомеров. Луи Пастер, впервые осуществивший разделение виноградной кислоты на два энантиомера, назвал один из них L-винной кислотой (от лат. *laevo* – левый), а другой – D-винной кислотой (от лат. *dexter* – правый). При этом он имел в виду, что кристаллы первой из двух кислот

¹ Существуют и другие причины формирования стереоизомерии, на которых не считаем целесообразным останавливаться в рамках этой статьи.

(L-винной) вращают поляризованный свет влево, второй (D-винной) – вправо. Структуру энантиомеров других веществ стали сравнивать с пространственной конфигурацией винных кислот Луи Пастера, а в дальнейшем и двух форм глицеральдегида (рис. 2). При этом стереоизомеры обозначались по аналогии как L- или D-энантиомеры.

Позднее было установлено, что направление вращения поляризованного света и пространственная конфигурация вещества не всегда совпадают. Так, существует энантиомер молочной кислоты с пространственной конфигурацией хирального центра, аналогичный D-глицеральдегиду. Однако это вещество вращает поляризованный свет не вправо, а влево. Соответственно, направление вращения стали указывать дополнительно с помощью знака «+» (вращение вправо) или «-» (вращение влево). Например, D-(+)-глицеральдегид – это правовращающий энантиомер. А уже упомянутый выше левовращающий стереоизомер молочной кислоты с конфигурацией хирального центра, аналогичной D-глицеральдегиду, обозначается как D-(-)-молочная кислота. Таким образом, D,L-классификация энантиомеров носит относительный характер.

Для того чтобы исправить положение, Р. Кан, К. Ингольд и В. Прелог в 1960–70-х гг. разработали так называемую R,S-номенклатуру стереоизомеров, позволяющую определить их абсолютную конфигурацию, основанную не на вращении поляризованного света, а на пространственном расположении заместителей хирального атома с учетом правила старшинства. Это правило учитывает, прежде всего, порядковый номер атомов в таблице Д.И. Менделеева, соединенных с этим центром. Если к хиральному центру присоединяются два или три одинаковых атома, то принимаются во внимание другие показатели (например, масса атомов, соседних с ближайшими к хиральному центру). Для того чтобы классифицировать стереоизомеры в R,S-системе, хиральный центр и его химические связи (заместители) представляют в виде тетраэдра (рис. 4).

Тетраэдр располагают в пространстве таким образом, чтобы самый младший заместитель (с наименьшим атомным номером – здесь атом водорода) находился в наиболее отдаленном от наблюдателя (дальнем) углу. Принадлежность к R- или S-энантиомерам будет определяться тем, как располагаются остальные три заместителя на грани тетраэдра, обращенной к наблюдателю. Если они располагаются в порядке уменьшения старшинства (уменьшения атомного номера) по движению часовой стрелки, то конфигурацию обозначают буквой R (от лат. *rectus* – прямой), в противном случае – буквой S (от лат. *sinister* – левый, неправильный, непрямой)².

«Отделение» классификации энантиомеров от их влияния на вращение поляризованного света было связано не только с необходимостью уточнения номенклатуры веществ, но и с новыми данными, свидетельствующими о том, что различия в физических свойствах – не самая важная особенность стереоизомеров. Оказалось, что они серьезно отличаются по своим химическим свойствам. В случае лекарствен-

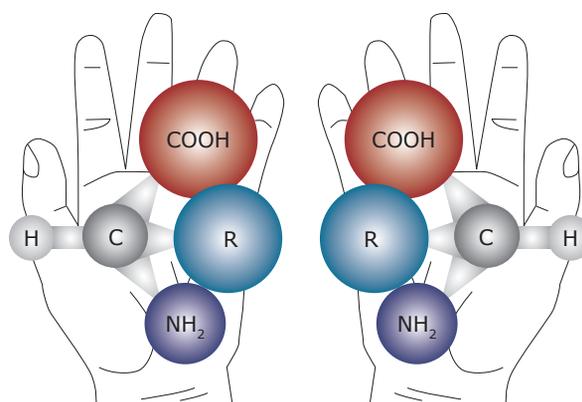


Рис. 3. Хиральность молекул*

* Источник: <http://lenta.ru/news/2009/08/14/molecule/pic.jpg>.

ных препаратов это особенно заметно тогда, когда хиральный центр находится в том месте молекулы лекарства, которое отвечает за ее взаимодействие с рецептором (так называемое правило Пфейффера) (1). В результате терапевтическая активность может быть свойством лишь одного из энантиомеров, а второй стереоизомер значительно менее эффективен, вовсе лишен какой-либо активности или проявляет иные желательные или нежелательные фармакологические эффекты.

Несмотря на столь явные различия в свойствах энантиомеров, большинство лекарств первоначально синтезировались в виде смеси стереоизомеров, или рацематов (обозначаются с помощью приставок перед названием препарата: «±»; «rac-» или «racem-»; RS либо SR). Поскольку само явление хиральности лекарственных средств было обнаружено сравнительно поздно, применение некоторых рацематов в клинической практике привело к трагическим последствиям. Например, препарат талидомид является рацематом, состоящим из равных (эквимолярных) количеств L- и D-энантиомеров (используется еще старая классификация!). Первый из них является мощным транквилизатором, а второй обладает выраженным тератогенным действием. По этой причине клиническое использование препарата привело к развитию уродств у новорожденных.

Этот и другие (хотя уже не столь трагические) случаи послужили основанием для принятия в на-

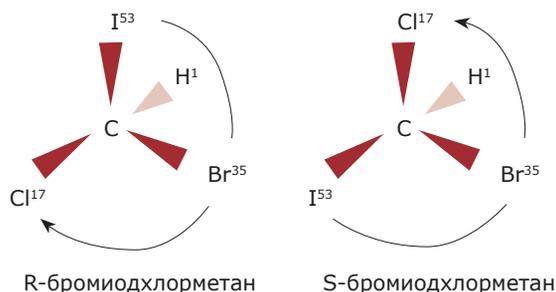


Рис. 4. R- и S-бромидхлорметан

² Представленная номенклатура практически вытеснила предыдущую D- и L- «+» и «-» классификацию, однако последняя все еще используется в публикациях, но чаще всего, если в них идет речь об углеводах и аминокислотах.

чале 1990-х гг. в США и странах Европейского Сообщества регулирующих актов по рацематам (2). Согласно основным положениям этих документов, фирмы-производители должны выявлять препараты, состоящие из стереоизомеров, изучать их фармакологическую активность, а также методы разделения. При этом для регистрации должен быть выбран лишь один из энантиомеров. Представленные правила не отменяли регистрацию уже существующих препаратов-рацематов. Тем не менее требование углубленного изучения лекарственных средств распространялось и на них.

Очевидно, что для выполнения этих рекомендаций фармацевтическим компаниям приходится идти на дополнительные, и весьма существенные, расходы по проведению специальных лабораторных и клинических исследований. Кроме того, возрастает и стоимость производства препаратов, поскольку получение «чистых» энантиомеров является достаточно сложной, а зачастую и затратной проблемой тонкой химической технологии. Однако фармацевтические компании довольно быстро освоились в новой ситуации, поскольку принципиально проблема разделения энантиомеров была решена еще в начале 1980-х гг. Ну а данные о стереоизомерии стали использовать при продвижении того или иного препарата на рынке (2). Так, если из препарата-рацемата «извлекается» наиболее активный энантиомер, он получает иное международное непатентованное (с приставкой «эс-» или «эр» – в соответствии с R,S-номенклатурой) и торговое (любое) наименование. Его легко объявить новым лекарственным средством или даже медикаментом следующего поколения (17). Между тем все это может сильно помочь в конкуренции с другими препаратами. Ярким примером «маркетингового» использования стереоизомерии является переход от широко известного антидепрессанта циталопрама, который является рацематом, состоящим из равных долей R- и S-стереоизомеров, к его наиболее активному энантиомеру S-циталопраму.

Этот переход осуществлялся в то время, когда у фирмы-производителя истек срок патентной защиты циталопрама и он неминуемо получал многочисленных конкурентов – дженериков. Появление S-циталопрама сопровождалось большим числом публикаций, в которых различия в эффективности двух энантиомеров, связанные с уже известным явлением стереоизомерии, преподносились с явным прицелом на патентную защиту как «уникальный механизм действия» нового препарата (2). Несостоятельность подобных претензий на новизну и уникальность, казалось бы, очевидна – согласно представленным выше данным о стереоизомерии, у S-циталопрама и циталопрама одно и то же активное вещество. Избавившись от «балласта» в виде R-циталопрама, препарат может приобрести лишь большую эффективность и предсказуемость в плане развития побочных эффектов. При этом вряд ли оправданно говорить об уникальности механизма действия S-циталопрама, а следовательно, необходимости его патентной защиты. Тем не менее именно такие утверждения муссировались в медицинской прессе. В этой связи вполне вероятно, что именно развернувшаяся дискуссия способствовала задержке регистрации (по крайней мере, в нашей стране) первых дженериков S-циталопрама (7).

Как бы то ни было, в настоящее время как для регулирующих органов, так и для фирм-производителей становится очевидной выгода от создания препаратов-энантиомеров. Соответственно, количество медикаментов-рацематов на рынке постепенно снижается. Пожалуй, единственным значимым (во всяком случае, в области психиатрии и неврологии) отклонением от рассматриваемой тенденции является появление в нашей стране рацемата – кальциевой соли RS-гопантеновой кислоты (9), – которому в течение многих лет предшествовали «чистые» энантиомеры, представляющие кальциевую соль R-гопантеновой кислоты (8, 9).

Очевидно, что компания, производящая рацемат в нашей стране, вовсе не обязана соблюдать рекомендации, разработанные в США и странах Европейского Сообщества. Но все же весьма интересно, зачем фармацевтическая фирма пошла на создание рацемата? Казалось бы, выгод от этого мероприятия никаких. Понятно, что рацемат содержит в своем составе не одно, а два активных вещества (кальциевую соль R-гопантеновой кислоты и ее S-энантиомер). Причем S-энантиомер, исходя из изложенных выше представлений о стереоизомерии, может либо вообще быть лишен терапевтической активности, либо обладать ею в незначительной степени, может обнаруживать иные фармакологические свойства или даже обуславливать формирование нежелательных явлений и побочных эффектов. Во всяком случае, рацемат уж точно является совершенно новым препаратом, который ранее не использовался в клинической практике. В этой ситуации, очевидно, требуются интенсивные лабораторные и клинические исследования для доказательства эффективности, безопасности и переносимости рацемата. Эти исследования в соответствии с современными требованиями необходимо проводить вначале на животных, потом на людях – здоровых добровольцах и больных. В последнем случае требуются так называемые мультицентровые работы, охватывающие большие контингенты пациентов в различных регионах страны (11). Такие исследования должны выполняться двойным слепым методом, когда врач и его пациент одинаково не осведомлены о том, что назначено: плацебо (пустышка), изучаемый препарат (в данном случае рацемат) или средство сравнения (например, R-энантиомер). Очевидно, все это требует значительных затрат. В этой связи единственный выигрыш от создания рацемата – это возможность избежать расходов на разделение двух энантиомеров.

Ну а если стереоизомеры не разделять? Объявить рацемат не новым медикаментом, а новым поколением давно известных лекарственных средств. Свести на этом основании все исследования к минимуму. Тогда выгода от использования рацемата становится очевидной. Вот только возможно ли такое развитие событий? Обратимся к фактам. Интенсивные поиски в Интернете не привели к обнаружению каких-либо упоминаний об изучении безопасности и переносимости рацемата на животных, о проведении крупных мультицентровых, плацебоконтролируемых, равно как и сравнительных, исследований. Несколько работ, выполненных на небольших выборках больных, открытым способом, без групп сравнения, тут явно не в счет (3, 4, 6). При этом, несмотря

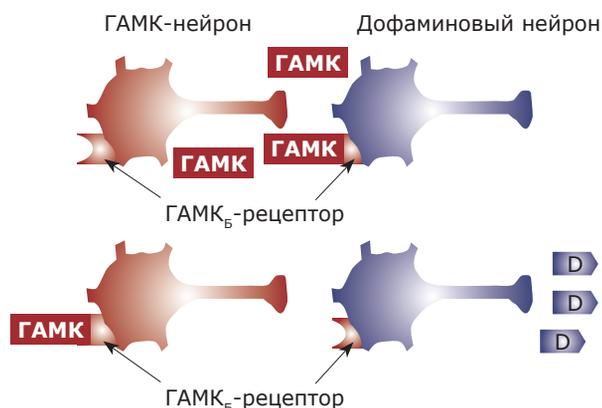


Рис. 5. ГАМК_B-рецепторы и выделение дофамина

на такой дефицит данных, прямо утверждается, что рацемат обладает более выраженным ноотропным и противосудорожным действием в сравнении с препаратами гопантеновой кислоты первого поколения, которые являются «чистыми» R-энантиомерами (9).

Однако, какие бы цели ни преследовала фармацевтическая компания в данной ситуации³, создавшаяся обстановка является потенциально опасной. Ведь до сих пор не решен главный вопрос о вкладе S-энантиомера в фармакологические свойства рацемата. Так, не ясно, обладает ли этот стереоизомер какой-либо терапевтической активностью, свойственной R-энантиомеру, или обнаруживает иные фармакологические свойства, желательные или нежелательные. Очевидно, что этот вопрос невозможно решить без соответствующих исследований. Но будут ли они когда-либо проведены? Что ж, попытаемся провести хотя бы анализ данных литературы, направленный на сравнение механизма действия рацемата и R-энантиомера.

Известно, что гамма-аминомасляная кислота – ГАМК – является нейромедиатором, который возбуждает ГАМК-рецепторы как А, так и В типов (11). В фармакологии такие вещества обычно именуют агонистами (от греч. αἰωνιότης – соперник, воин-противник). Кальциевая соль R-гопантеновой кислоты (R-энантиомер) содержит в своей структуре ГАМК (10). Однако это лишь одна часть препарата. Другая его часть – видоизмененная пантотеновая кислота (витамин В₅). В результате такого усложнения структуры содержащаяся в препарате ГАМК приобрела свойство взаимодействовать, прежде всего, с ГАМК_B-рецепторами (10). Соответственно, R-энантиомер в современной литературе обозначается как агонист ГАМК_B-рецепторов.

Важным свойством препарата является его способность возбуждать ГАМК_B-рецепторы, расположенные на глутаматных нейронах. При этом активность последних снижается (16). Гораздо сложнее выглядит воздействие R-энантиомера на дофаминовые нейроны. Сравнительно недавно стало ясно, что отдельные ГАМК-нейроны могут тормозить активность своих дофаминовых «собратьев» (14). Это процесс происходит следующим образом (рис. 5).

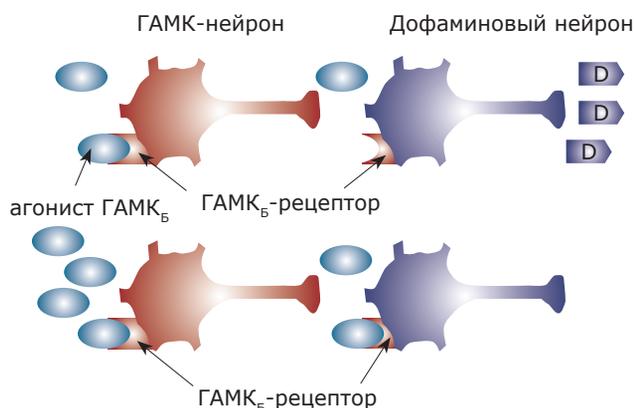


Рис. 6. Разные дозы агониста ГАМК_B-рецептора и активность дофаминовых нейронов

На дофаминовых нейронах имеются ГАМК_B-рецепторы, которые могут улавливать ГАМК, выделяемую особым ГАМК-нейроном, называемым «вставочным», или «интернейроном» (18). При этом дофаминовый нейрон блокируется. Дофамин перестает выделяться. Но возможна и обратная ситуация. ГАМК, которую выделяют другие ГАМКергические нейроны (не «вставочные»), может заблокировать «вставочный» ГАМК-нейрон путем воздействия на его собственные ГАМК_B-рецепторы (18). В этой ситуации его дофаминовый нейрон резко активизируется.

В дальнейшем было установлено, что агонисты ГАМК_B-рецепторов блокируют деятельность «вставочного» ГАМК-нейрона, возбуждая его ГАМК_B-рецепторы (19). При этом дофаминовый нейрон активизируется. Но почему эти препараты не могут одновременно возбуждать ГАМК_B-рецепторы на дофаминовых нейронах, тем самым угнетая и их активность? Ответ на этот вопрос связан с тем, что ГАМК_B-рецепторы, расположенные на разных нейронах, отличаются по своему строению, а следовательно, по своей чувствительности к воздействию препарата (рис. 6).

Было установлено, что к воздействию агонистов наиболее чувствительны ГАМК_B-рецепторы, расположенные на ГАМК-нейроне (14). Именно поэтому даже в малых дозах препарат будет возбуждать эти рецепторы. Чувствительность ГАМК_B-рецепторов на дофаминовых нейронах на порядок (в 10 раз) ниже, следовательно, для воздействия на них требуется большое количество препарата. В результате агонист ГАМК_B-рецепторов (то есть рассматриваемый R-энантиомер) в малых дозах будет блокировать ГАМК-нейроны и активизировать их дофаминовых «собратьев». В больших дозах агонист будет блокировать работу всех упомянутых нейронов.

Итак, кальциевая соль R-гопантеновой кислоты, будучи агонистом ГАМК_B-рецепторов, может снижать активность глутаматных и повышать (но в низких дозах) активность дофаминовых нейронов. Как же эти механизмы действия реализуются на клиническом уровне? Рассмотрим в качестве примера когнитивные нарушения при органических поражениях головного мозга (в том числе при нейроинфекции, черепно-

³ Об этом мы можем лишь догадываться.

мозговых травмах, цереброваскулярной недостаточности, вызванной атеросклерозом сосудов головного мозга), психоэмоциональных перегрузках, шизофрении, а также эпилепсию и нейрогенные расстройства мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, энурез).

Известно, что при эпилепсии наблюдается повышенная активность в головном мозге глутамата (18). Эта аминокислота является весьма необычным активирующим нейротрансмиттером, который может включать (активировать) практически любые нейроны. Этим свойством глутамата, по-видимому, и «пользуется» эпилептический очаг. Нейротрансмиттер, включая любые нейроны, облегчает развитие припадка. Считается также, что выделение возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) усиливает висцеральные рефлексy (в том числе пузырный) и увеличивает мышечное напряжение (например, повышает тонус стенки мочевого пузыря) (18). А эти патологические процессы непосредственно связаны с формированием нейрогенных расстройств мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, энурез). Теперь становится очевидным, как кальциевая соль R-гопантеновой кислоты реализует свою терапевтическую активность при перечисленных заболеваниях (состояниях) – для этого препарат снижает активность глутаматных нейронов, воздействуя на ГАМК_B-рецепторы.

Перейдем теперь к другому нейромедиатору – дофамину. Известно, что дофаминовые нейроны чрезвычайно важны для функций интеллектуальной и моторной (точные движения) сферы как взрослых, так и детей (18). Именно они отвечают за развитие мотивации, системы подкрепления, а следовательно, целенаправленного поведения в процессе обучения любым новым навыкам. Кроме того, дофаминовые нейроны чрезвычайно важны для переключения с одной задачи на другую. В результате, если рассматриваемые нервные клетки работают плохо, затрудняется наиболее сложно организованное абстрактное мышление, оно становится инертным, его содержание обедняется. При этом формируются симптомы когнитивного дефицита, которые свойственны различным заболеваниям головного мозга или возникают на фоне выраженных психоэмоциональных перегрузок. Эти же симптомы, дополненные отсутствием мотивации, лежат в основе так называемых негативных проявлений шизофрении⁴. Соответственно, кальциевая соль R-гопантеновой кислоты в низких дозах, повышая активность дофаминовых нейронов, будет способствовать редукции перечисленных нарушений.

Возвращаясь теперь к рацемату (кальциевой соли RS-гопантеновой кислоты), попробуем определить особенности его механизма действия. К сожалению, данные на эту тему удалось обнаружить

всего в одной публикации (5). Сведения, которые в ней содержатся, получены в ходе работы, выполненной в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова РАМН в 2009 г. Изучали влияние D- и L-энантиомеров⁵, а также рацемической формы гопантеновой кислоты на рецепторы основных нейромедиаторов центральной нервной системы (дофамина, серотонина, ацетилхолина, глутамата, ГАМК_A, бензодиазепа), расположенных во фронтальной коре мозга крыс. Данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что переход от чистого R-энантиомера к рацемату привел к следующим результатам. Рацемат почти в два раза сильнее связывается с ГАМК_A-рецепторами, причем эта особенность напрямую обусловлена тем, что в состав рацемата входит S-энантиомер, который и обеспечивает указанный эффект (5). Остальные различия между рассматриваемыми препаратами не достигают статистически достоверного уровня.

В цитируемой статье полностью отсутствуют сведения о том, как рацемат связывается с ГАМК_B-рецепторами: сильнее или слабее R-энантиомера. Однако из других источников (15) известно, что R-энантиомеры других агонистов ГАМК_B-рецепторов (фенибут, баклофен) воздействуют на эти рецепторы значительно активнее рацематов и S-стереоизомеров. Вполне вероятно, что та же закономерность распространяется и на кальциевую соль R-гопантеновой кислоты. Иными словами, это вещество более активно воздействует на ГАМК_B-рецепторы, нежели рацемат (кальциевая соль RS-гопантеновой кислоты) или S-энантиомер. Именно поэтому в течение стольких десятилетий лишь кальциевая соль R-гопантеновой кислоты (а не рацемат или S-энантиомер) активно используется в клинической практике.

Подведем итоги. Как изменились свойства рацемата в сравнении с R-энантиомером? Что выиграл или проиграл рацемат в сравнении с «чистым» R-энантиомером? Выражаясь принятыми в экономике терминами, где тут «актив» (новые полезные свойства), а где «пассив» (утраченные старые)? Существуют довольно веские основания полагать, что рацемат (кальциевая соль RS-гопантеновой кислоты) слабее (в сравнении с R-энантиомером) воздействует на ГАМК_B-рецепторы. И пока в специальном исследовании не доказано обратное, это останется явным «пассивом» препарата, ведь именно указанный механизм действия позволяет R-энантиомеру реализовать свою активность в отношении эпилепсии, когнитивных расстройств, энуреза и т.д.

Но быть может, «актив» рацемата – это заметно усилившаяся способность воздействовать на ГАМК_A-рецепторы? Однако и здесь все тот же «пассив». Хорошо известно, что при возбуждении ГАМК_A-рецепторов, расположенных на дофаминовых нейронах, происходит резкое снижение дофаминовой активности (13). Соответственно, подобный механизм действия вряд ли добавит эффективности рацемату

⁴ Еще одна важная роль дофамина – участие этого нейромедиатора в формировании синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Напомним: если дофаминовые нейроны работают плохо, у ребенка нет мотивов к целенаправленному поведению. У него не работает система подкрепления, и он с трудом переключаем. При этом, однако, может сохраняться достаточно высокий уровень норадреналина – универсального нейромедиатора, отвечающего за энергетику и скорость движений. В результате нарушения соотношений между дофаминовой и норадреналиновой активностью формируется клиническая картина СДВГ: неусидчивость, нарушение внимания, невозможность использовать систему подкрепления для организации целенаправленной деятельности до тех пор, пока, по крайней мере, не израсходуется весь запас норадреналина (энергии).

⁵ Приведена та номенклатура энантиомеров, которую используют авторы.

при лечении когнитивных нарушений при органических поражениях головного мозга, психоэмоциональных перегрузках, шизофрении.

А что же с влиянием рацемата на эпилепсию и нейрогенные расстройства мочеиспускания? Хорошо известна противоэпилептическая и миорелаксирующая активность препаратов, действующих на ГАМК_A-рецепторы (бензодиазепины, барбитураты) (18). Однако все они обладают более мощным механизмом действия (активация аллостерических или иных мест связывания), чем кальциевая соль RS-гопантеновой кислоты (18). Соответственно, противоэпилептическая и миорелаксирующая активность рацемата будет весьма слабой, если вообще заметной. В результате и здесь (при использовании рацемата у больных эпилепсией, нейрогенным расстройством мочеиспускания) получается все тот же «пассив». Здесь уместно вспомнить выдающегося китайского философа Конфуция (кит. Кун Фу-цзы, 551–479 гг. до н.э.), который всегда требовал точного соответствия между свойством (предназначением) предмета и его названием и призывал к «исправлению имен» там, где это необходимо. Иными словами, стоит серьезно скорректировать утверждение о том, что рацемат обладает более выраженным ноотропным и противосудорожным действием в сравнении с препаратами гопантеновой кислоты первого поколения, которые являются «чистыми» R-энантиомерами.

Завершая данную статью, хочется привести высказывание еще одного философа, на этот раз английского – Томаса Роберта Мальтуса (англ. Thomas Robert Malthus, 1766–1834), который утверждал, что человечество как производитель отстаёт от себя же как потребителя. Мудрость этого замечания становится особенно заметна при анализе отношений, складывающихся между фармацевтическими компаниями (производителями), с одной стороны, и больными, врачами (потребителями) – с другой. На последнем нередко обрушивается столь бурный поток рекламной информации, что отделить ее от научных данных без специальной подготовки просто не представляется возможным. Авторы статьи выражают скромную надежду, что эта публикация будет способствовать обучению врачей навыкам оказания первой помощи лицам, оказавшимся в эпицентре информационного взрыва, обусловленного явлением изомерии. 

Литература

1. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов // <http://www.pereplet.ru/obrazovanie/stsoros/471.html>.
2. Изнак А.Ф., Поздеева Е.А., Изнак Е.В. «Чистые» стереоизомеры – новое направление повышения эффективности антидепрессантов (обзор литературы) // *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2008. № 1. С. 8–13.
3. Калинин В.А., Повереннова И.Е., Якунина А.В., Савельева Н.Н. Эффективность и переносимость Пантогама актив у больных парциальной эпилепсией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. № 2. С. 54–59.
4. Катунина Е.А., Малыгина Е.А., Макарова А.А., Аванесова О.В., Абдурахманова Е.К., Гридякин В.И. Применение Пантогама актив в комплексном лечении дистонических гиперкинезов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. № 11. С. 57–61.
5. Ковалев Г.И., Старикова Н.А. Пантогам актив®: механизм фармакологического действия // *РМЖ. Неврология. Психиатрия*. 2010. № 26. С. 1538–1540.
6. Медведев В.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара // *Психические расстройства в общей медицине*. 2009. № 2. С. 40–43.
7. Медведев В.Э., Зуйкова Н.Л. Перспективы использования эсциталопрама (Селектра) в терапии депрессий и тревожных расстройств у пациентов общей медицинской сети // *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2010. № 3. С. 52–57.
8. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Пантогам // http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/pantogam~6410.htm.
9. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Пантогам актив // http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/pantogam-activ.htm.
10. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России». Пантокальцин // http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/pantocalcin.htm.
11. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных / Под ред. В.Н. Краснова. М., 2008. 215 с.
12. У российской компании «ПИК-ФАРМА» будет свое производство // http://www.profinews.ru/news/2546_u_rossiiskoi_kompanii_pik_farma_budet_svoe_proizvodstvo.html.
13. Akiyama G., Ikeda H., Matsuzaki S., Sato M., Moribe S., Koshikawa N., Cools A.R. GABA_A and GABA_B receptors in the nucleus accumbens shell differentially modulate dopamine and acetylcholine receptor-mediated turning behaviour // *Neuropharmacology*. 2004. Vol. 46. № 8. P. 1082–1088.
14. Cruz H.G., Ivanova T., Lunn M.-L., Stoffel M., Slesinger P.A., Lüscher C. Bi-directional effects of GABA_B receptor agonists on the mesolimbic dopamine system // *Nature Neuroscience*. 2004. Vol. 7. P. 153–159.
15. Dambrova M., Zvejniece L., Liepinsh E., Cirule H., Zharkova O., Veinberg G., Kalvinsh I. Comparative pharmacological activity of optical isomers of phenibut // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 583. № 1. P. 128–134.
16. Meldrum B.S. The glutamate synapse as a therapeutic target: perspectives for the future // *Prog. Brain Res.* 1998. Vol. 116. P. 441–458.
17. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 50. № 5. P. 345–350.
18. Stahl S.M. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. New York: Cambridge University Press, 2008. 601 p.
19. Terrier J., Ort A., Yvon C., Saj A., Vuilleumier P., Lüscher C. Bi-directional effect of increasing doses of baclofen on reinforcement learning // *Front. Behav. Neurosci.* 2011. Vol. 5. P. 40.

Муколитическая терапия в лечении больных хроническим риносинуситом

М.А. Панякина, к.м.н.; А.Ю. Овчинников, д.м.н., проф.

ГОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», кафедра оториноларингологии факультета последипломного образования

Основным критерием хронического риносинусита (РС), согласно современным международным рекомендациям, принято считать наличие симптомов заболевания в течение более чем 12 недель в год (1). Степень тяжести заболевания в рекомендациях EPOS (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, 2007) определяют на основании субъективной оценки выраженности РС посредством визуальной аналоговой шкалы (0–10 см):

- 0–3 – легкая степень выраженности признака;
- > 3–7 – умеренная степень;
- > 7–10 – выраженная степень.

В статье рассматриваются методы лечения обострений хронического риносинусита (ХРС), при которых медикаментозная терапия, безусловно, является приоритетной по сравнению с хирургическими способами лечения.

Несмотря на широкий арсенал препаратов на фармацевтическом рынке, оториноларингологи продолжают совершенствовать тактику медикаментозного лечения больных ХРС. Это обусловлено широкой распространенностью и неуклонным ростом данной патологии, сложностью установления этиологии заболевания, растущей резистентностью возбудителей в связи с нерациональным лечением и многими другими факторами (1, 2, 3).

Выяснение патогенеза данного заболевания всегда сопряжено с рядом сложностей, поскольку многие его аспекты до конца не изучены. Однако можно кратко охарактеризовать основные звенья

следующим образом: существует некий триггерный механизм, например инфекция, некий фон заболевания, например снижение иммунитета, нарушения анатомии полости носа и околоносовых пазух, аллергия и др. Развивающийся патологический процесс приводит к отеку слизистой оболочки полости носа, блокированию естественных соустьев околоносовых пазух, застою секрета и нарушению мукоцилиарного клиренса. Если вовремя не устранить способствующие заболеванию факторы или неадекватно воздействовать на триггерный фактор, создаются условия так называемого «порочного круга» с формированием хронического воспалительного процесса (1).

Вовлечение слизистой оболочки в патологический процесс, нарушение ее работы и связанная с этим опасность развития осложнений требуют использования в терапии РС муколитиков, которые в настоящее время входят в стандарт лечения воспалительных заболеваний ЛОР-органов (1, 4, 5, 6).

Мукоактивные препараты включают лекарственные средства, обладающие одним или несколькими эффектами: муколитическим, секретолитическим и секретомоторным.

Муколитические препараты (ацетилцистеин, карбоцистеин, месна) уменьшают вязкость секрета и разжижают его, изменяя физико-химические свойства. При этом количество секрета существенно не увеличивается.

Секретолитические препараты улучшают эвакуацию слизи путем изменения ее внутриклеточного образования. Эфирные масла растительного происхождения, экстракты различных растений, производные креозота (гваякол) и синтетические бензил-

амины, бромгексин и амброксол оказывают секретолитический эффект посредством усиления секреции бронхиальных желез.

К секретомоторным препаратам относят лекарственные средства, которые через различные механизмы, в основном путем усиления моторной активности мерцательного эпителия, повышают эффективность мукоцилиарного очищения. Типичными представителями этой группы являются бронхорасширяющие средства, стимуляторы бета₂-адренорецепторов. Секретомоторным действием обладают также теofilлин, бензиламины и эфирные масла. Прием медикаментов с дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшение вязкости слизи и функцию ресничек позволяет реактивировать нарушенное мукоцилиарное очищение.

В оториноларингологии используют несколько групп мукоактивных препаратов, обладающих различными механизмами действия. Критериями выбора препарата являются особенности его действия и индивидуальная ситуация.

Так, популярные в прошлом муколитические ферменты – трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза – в настоящее время в оториноларингологии используются ограниченно в связи с рядом выраженных побочных эффектов и невозможностью применения в детском возрасте (7, 8, 9, 10).

Препараты резорбтивного прямого действия (способствующие регидратации), такие как соли натрия и калия (йодиды), гидрокарбонат натрия, гипохлорид аммония (нашатырно-анисовые капли), аммония хлорид, стимулируют бронхиальную секрецию, разжижают мокроту, усиливают активность мерцательного эпителия, но их эффект почти не проявляется на уровне полости носа и околоносовых пазух, поэтому их назначают при трахеитах и бронхитах (11).

Синтетические соединения – терпингидрат и ликорин – действуют посредством гастропульмонального рефлекса через рвотный центр продолговатого мозга, вызывают рефлекторную стимуляцию секреции бронхиальных и слюнных желез, усиливают активность мерцательного эпителия. У многих больных их следует применять с осторожностью, так как избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к неукротимой рвоте и аспирации (9).

Симпатомиметики – стимуляторы бета₂-адренорецепторов (тербуталин), а также метилксантины (теofilлин) – активизируют механизмы мерцательного эпителия, но их чаще применяют при воспалительных заболеваниях бронхов и бронхиальной астме (11).

К муколитикам прямого действия относятся препараты-носители сульфгидрильных групп (разрывающие полимеры секрета) – ацетилцистеин и месна. В России их используют достаточно широко. В основе действия производных ацетилцистеина лежит восстановление свойств слизи путем разрыва дисульфидных связей мукополисахаридов мокроты – молекулы деполимеризуются, и мокрота становится менее вязкой и адгезивной. Однако эти препараты могут вызывать множественные побочные реакции (диспепсия, шум в ушах, носовые кровотечения, аллергические реакции), развивающиеся как при мест-

ном, так и при системном их применении, а также имеют достаточно широкие противопоказания (болезни печени, почек, дисфункция надпочечников, склонность к кровотечениям, периоды кормления и беременности) (11).

В последнее время эффективность в лечении риносинусита доказали фитопрепараты, обладающие комплексным мукоактивным действием и имеющие меньше всего побочных эффектов и противопоказаний, а также характеризующиеся рядом существенных дополнительных свойств, которые находят все больше точек приложения в оториноларингологии. Классическим и наиболее известным представителем данной группы является Синупрет. В его состав входят компоненты хорошо известных лекарственных растений: корень горечавки, трава вербены и щавеля, цветы первоцвета и бузины. Синупрет снижает вязкость бронхиального секрета за счет стимуляции секреторных клеток слизистой оболочки бронхов и околоносовых пазух. Общим фармакологическим свойством растений, входящих в состав препарата, является способность блокировать фазу экссудации и уменьшать проницаемость сосудистой стенки. За счет этого препарат способен уменьшать выраженность отека слизистой оболочки полости носа и облегчать эвакуацию секрета из околоносовых пазух. Помимо этого цветы первоцвета способны повышать активность реснитчатого эпителия и ускорять эвакуацию секрета из дыхательных путей, то есть оказывать не только муколитическое, но и мукокинетическое действие. Эффективность Синупрета в активации механизмов мукоцилиарного клиренса была показана даже в группе детей, страдающих муковисцидозом. Ряд компонентов препарата обладает иммуностимулирующей и противовирусной активностью. Известно, что Синупрет оказывает действие на иммунную систему, стимулируя высвобождение цитокинов IL-1, IL-6 и простагландинов, а также изменяет соотношение CD⁴/CD⁸ в сторону увеличения количества Т-хелперов. Входящие в состав препарата цветы первоцвета и трава вербены предотвращают репликацию вирусов гриппа А, парагриппа, а также респираторно-синцитиального вируса. Таким образом, Синупрет эффективно регулирует секрецию и нормализует вязкость слизи, устраняет мукостаз и восстанавливает мукоцилиарный клиренс. Препарат также оказывает противоотечное и противовоспалительное действие на слизистую оболочку, уменьшая таким образом отек в области соустьев околоносовых пазух (12, 13, 14, 15, 16, 17).

Учитывая вышеизложенное, на кафедре оториноларингологии факультета последипломного образования МГМСУ проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и переносимости препарата Синупрет в комплексной терапии у пациентов с обострением хронического риносинусита легкой степени тяжести.

Предварительное обследование пациентов с целью решения вопроса о возможности включения их в программу исследования включало сбор жалоб и анамнеза заболевания, оценку лечащим врачом субъективных и объективных данных о состоянии пациента (стандартный ЛОР-осмотр), рентгенологическое исследование, исследование мукоцилиарного транспорта посредством сахаринного теста.

Таблица. Динамика симптомов риносинусита у пациентов 1-й и 2-й группы

Симптомы риносинусита	Входное обследование		1-й визит		2-й визит		3-й визит		4-й визит	
	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD	1-я группа, М ± SD	2-я группа, М ± SD
Головная боль	1,8 ± 0,6	2,0 ± 0,7	0,9 ± 0,8	1,0 ± 1,0	0,4 ± 0,8	0,5 ± 0,9	0,06 ± 0,2	0,1 ± 0,3	0,06 ± 0,2	0,03 ± 0,1
Слабость	1,6 ± 0,9	1,7 ± 0,9	1 ± 0,74	1,1 ± 0,8	0,7 ± 0,5	0,9 ± 0,8	0,06 ± 0,4	0,3 ± 0,6	–	–
Отделяемое на задней стенке глотки	1,8 ± 1,0	1,6 ± 1,0	1,4 ± 1,3	1,3 ± 1,2	0,6 ± 0,7	0,7 ± 0,9	0,1 ± 0,3*	0,6 ± 0,8*	0,1 ± 0,3*	0,6 ± 0,8*
Затруднение носового дыхания	2,3 ± 0,9	1,9 ± 1,0	2,3 ± 0,9	1,9 ± 0,9	0,7 ± 0,6	0,9 ± 1,0	0,2 ± 0,4	0,4 ± 0,5	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,4
Выделения из носа	1,7 ± 0,9	1,8 ± 1,0	1,7 ± 0,9	1,7 ± 0,9	0,8 ± 0,8	1,1 ± 0,8	0,2 ± 0,4*	0,4 ± 0,5*	0,1 ± 0,3*	0,3 ± 0,4*

* Различия между группами статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

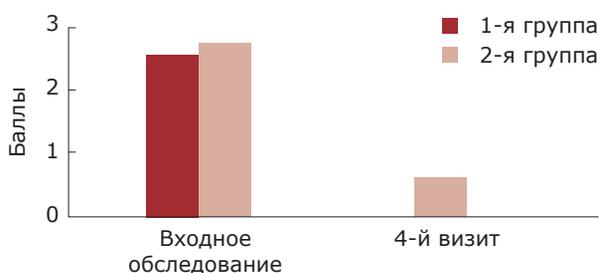


Рис. 1. Динамика рентгенологической картины признаков риносинусита в исследуемых группах после лечения

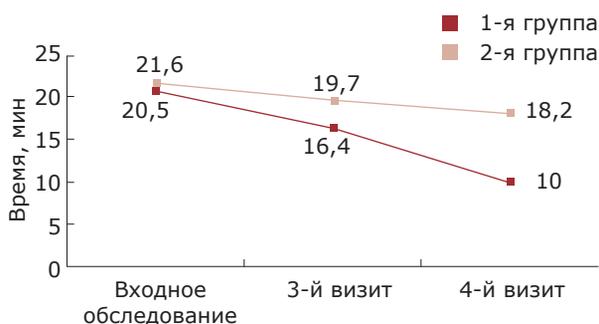


Рис. 2. Динамика мукоцилиарного клиренса в исследуемых группах

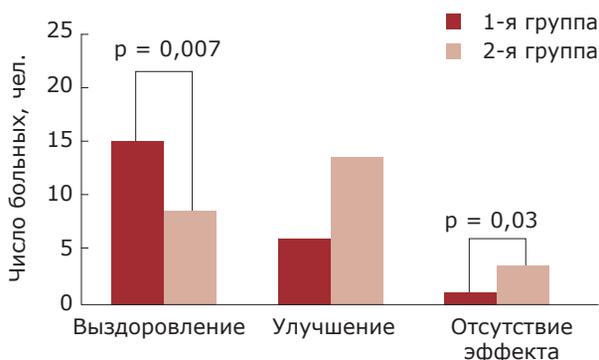


Рис. 3. Сравнительная эффективность проведенного лечения

Оценка состояния пациента проводилась в 1-й день от начала терапии (1-й визит), на 3-й день (2-й визит), на 5-й день (3-й визит) и на 7-й день (4-й визит) от начала лечения (при условии, что на более ранних этапах излечения не происходило). Контрольная оценка мукоцилиарного транспорта проводилась на 3-й день (2-й визит) и 7-й день (4-й визит) от начала лечения (при отсутствии излечения при 3-м визите). Рентгенологическое исследование околоносовых пазух проводилось до и после лечения (дважды).

Исследуемые пациенты были рандомизированы в 2 группы:

- 1-я группа – пациенты с обострением ХРС (18 человек), принимавшие препарат Синупрет по 2 драже 3 раза в день за 30 минут перед едой в течение 7 дней. Средний возраст – $34,76 \pm 12,19$ лет ($M \pm SD$); мужчин и женщин – по 9 человек. В состав комплексной медикаментозной терапии были включены также препараты для ирригации носа и топические деконгестанты;
- 2-я группа – пациенты с обострением ХРС (16 человек), использующие для лечения только ирригацию полости носа в сочетании с деконгестантами в течение 7 дней. Средний возраст $32,03 \pm 7,43$ года ($M \pm SD$); мужчин – 10, женщин – 6 человек.

До начала терапии сумма средних значений общих клинических симптомов РС была одинаковой в обеих группах. На фоне проводимого лечения положительная динамика отмечена в обеих группах, однако существовали и определенные различия (табл.).

Интенсивность головной боли и выраженность затруднения носового дыхания уменьшились более чем на 50% в обеих группах на фоне лечения уже ко 2-му визиту, при этом статистически достоверные различия между группами отсутствовали ($p \geq 0,05$); к 4-му визиту указанная динамика сохранялась, уменьшение составляло более 70% от исходного уровня.

По другим показателям результаты, полученные в исследуемых группах, статистически достоверно различались. Так, интенсивность выделений из полости носа начиная со 2-го визита была ниже в 1-й группе (пациенты, принимавшие Синупрет). Ко 2-му визиту в 1-й группе этот показатель уменьшился на 52%, во 2-й группе – на 35% ($p \geq 0,05$); но уже к 3-му визиту в группе пациентов, получавших Синупрет, данный

показатель был достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p \leq 0,05$). К 4-му визиту различия между группами также оставались статистически значимыми ($p \leq 0,05$).

Сходная тенденция отмечена и по показателю наличия отделяемого на задней стенке глотки. В группе пациентов, получавших Синупрет, снижение этого показателя происходило более интенсивно, достигнув статистически значимых различий к 3-му визиту (на 83% против 46% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p \leq 0,05$)). Указанная ситуация стойко сохранялась к 4-му визиту исследования.

Динамика регрессии рентгенологических признаков РС была наилучшей в 1-й группе (пациенты, принимавшие Синупрет), что к окончанию исследования выражалось в достижении статистической достоверности между группами по данному показателю ($p \leq 0,05$) (рис. 1).

При проведении исследования отмечалось уменьшение времени мукоцилиарного клиренса в обеих группах, однако различия в скорости и итоговом результате между группами были существенными и статистически достоверными (рис. 2).

Во 2-й группе пациентов на 3-й день исследования 4 пациента выразили нежелание продолжать клиническое исследование в связи с неэффективностью проводимого лечения, что потребовало его коррекции, но не отмены. В связи с сохраняющейся заложенностью носа и появлением гнойного отделяемого в средних носовых ходах дополнительно к проводимому лечению назначен антибактериальный препарат. В 1-й группе такая ситуация развилась только у одного больного.

Нежелательных явлений в течение исследования в обеих группах не выявлено.

Полученные результаты отразились на итоговой эффективности лечения в обеих группах. При этом в группе пациентов, принимавших Синупрет, при сопоставлении со 2-й группой зарегистрировано достоверно большее количество случаев выздоровления за период наблюдения. Случаи отсутствия эффекта терапии в 1-й группе, в отличие от 2-й группы, не встречались (рис. 3).

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность применения Синупрета для лечения больных с обострением ХРС легкой степени тяжести. На фоне приема Синупрета были отмечены более быстрый регресс рентгенологических симптомов и снижение количества отделяемого в полости носа и на задней стенке глотки, а также скорейшее улучшение мукоцилиарного клиренса. Подобная тактика лечения при обострении ХРС легкой степени тяжести характеризуется отсутствием нежелательных явлений и позволяет избежать назначения антибактериальных препаратов. 

Литература

1. Fokkens W., Lund V., Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007 // *Rhinol. Suppl.* 2007. № 20. P. 1–136.
2. New guidelines for sinusitis target prescribing practices // *Dis. Manag. Advis.* 2004. Vol. 10. № 3. P. 27–30.
3. Snow V., Mottur-Pilson C., Hickner J.M. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. № 6. P. 495–497.
4. Овчаренко С.И. Муколитические (мукоурегуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких // *РМЖ.* 2002. Т. 10. № 4. С. 153–157.
5. Полевщиков А.В. Риносинуситы: механизмы развития воспаления слизистых оболочек и пути воздействия на него // *Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ.* СПб., 2001.
6. Рязанцев С.В. Роль мукоактивной терапии в комплексном лечении острых и хронических синуситов // *Рос. оториноларингол.* 2005. № 5 (18). С. 123–126.
7. Ващенко Л.В., Вакуленко Л.И. Оптимизация патогенетического лечения острой респираторной инфекции у детей // *Совр. педиатрия.* 2009. № 2 (24). С. 64–71.
8. Зайцева О.В. Лечение кашля у детей и подростков: рациональный выбор терапии // *Consilium Medicum.* 2003. Т. 5. № 4. С. 204–207.
9. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия: Посobie для врачей. М., 1999. 36 с.
10. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания // *Рос. мед. вестн.* 1997. Т. 2. № 4. С. 9–18.
11. Тарасова Г.Д. Тактика мукоактивной терапии при воспалительных заболеваниях в оториноларингологии // *Consilium Medicum. Педиатрия.* 2005. Т. 7. № 2. С. 8–9.
12. Bron J. Relative bioavailability of carbocysteine from three dosage forms, investigated in healthy volunteers // *Biopharm. Drug. Dispos.* 1988. Vol. 9. № 1. P. 97–111.
13. Аряев Н.Л. Оценка клинической эффективности препарата Синупрет в комплексной терапии ОРВИ у детей раннего возраста // *Здоров'я України.* 2009. № 17 (222). С. 60–61.
14. Ващенко Л.В., Вакуленко Л.И. Эффективность Синупрета в лечении острой респираторной инфекции и профилактике осложнений у часто болеющих детей с atopией // *Здоров'я України.* 2006. № 18 (151). С. 54–55.
15. Гаращенко Т.Н., Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю. Синупрет в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха // *Рос. ринол.* 2002. № 3. С. 38–42.
16. Battel Institut Frankfurt. 1992. Untersuchungen zum Schutzeffekt von Sinupret im Atemwegsinfektionsmodell an der Maus (Investigations on the protective effect of Sinupret in the airway infection model in the mouse). Contract number V 67 227. Report / Bionorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt.
17. Die Wirkung von Ambroxol und Sinupret auf die mucoziliare clearance bei Patienten mit chronischer Bronchitis (The action of ambroxol and Sinupret on mucociliary clearance in patients with chronic bronchitis). Inaugural dissertation / Ed. by H. Dieterich. University of Freiburg im Breisgau, 1991.

Изменение акустических характеристик голоса у подростков в препубертатном, пубертатном и постпубертатном периодах

К.Б. Султонова¹; М.А. Панякина, к.м.н.²

¹ ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», кафедра оториноларингологии медицинского факультета

² ГОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», кафедра оториноларингологии факультета последипломного образования

Голосовой аппарат – сложная функциональная система, которая меняется в течение всей жизни человека (1–5). Критические периоды развития голосового аппарата подробно описаны в ряде фундаментальных работ Е.И. Алмазовым (1963); Н.Д. Орловой (1966); А.Е. Aronson (2009); Д.К. Вильсоном (1990); Ю.С. Василенко (2002) и др. (1–9).

Согласно Е.И. Алмазову (1963) (6), выделяют:

- 1) дошкольный период – до 7 лет;
- 2) домутационный период – 7–13 лет;
- 3) мутационный период – 13–15 лет;
- 4) послемутационный период – 15–17 лет.

Н.Д. Орлова (1966) (9) в своей классификации в большей степени конкретизирует понятие «предмутационного периода» (12–13 лет), который является важным подготовительным этапом перед мутацией голоса, когда оформляется нервно-мышечная система голосового аппарата и начинается более интенсивный рост гортани. В этот период появляются первые признаки приближающейся мутации: отмечается сужение диапазона голоса, утрачиваются высокие ноты, появляется быстрая утомляемость. Голос становится жестче, напряженнее. При микрорларингоскопии можно наблюдать повышенную инъецированность сосудов, скопление слизи на голосовых складках слизистой оболочки гортани (9).

Мутационный период развития голоса, или период мутации (от лат. *mutatio* – изменение, перемена), подразумевает в своей основе принципиальные изменения физического и эмоционального статуса,

которые происходят под влиянием возрастной эндокринной перестройки.

Спокойно протекающая мутация – физиологический процесс и не требует никакой терапии, кроме щадящего голосового режима.

Согласно исследованию А.Е. Aronson и соавт., мутации голоса способствуют следующие физиологические процессы:

- 1) значительное увеличение жизненной емкости легких, развивающееся вторично к увеличению размера и длины грудной мускулатуры;
- 2) увеличение длины и диаметра шеи;
- 3) опущение гортани, за счет чего увеличиваются длина и ширина глотки и, соответственно, размеры резонаторной системы (5).

Основными отличиями роста гортани во время мутации в зависимости от пола являются его интенсивность и направление. Рост гортани у мальчиков происходит как в продольном, так и в поперечном направлении. Увеличиваются в размерах все хрящи, однако наиболее заметным является рост щитовидного хряща с образованием на передней поверхности шеи «адамова яблока». В процессе роста голосовые складки у мальчиков удлиняются приблизительно на 10 мм и достигают 20–25 мм, что соответствует их 1,5-кратному увеличению. Мутационная перестройка у девочек наступает обычно на год раньше, чем у мальчиков, с появлением первых менструаций. При этом рост гортани происходит гораздо медленнее и осуществляется за счет щитовидного, перстневидного и черпаловидного хрящей. Женская гортань более низкая, углы ее более округлены. В процессе роста

голосовые складки у девочек удлиняются примерно на 4 мм, достигая размеров 15–17 мм, что соответствует их увеличению на одну треть (5, 10–12).

Развитие голоса в период мутации в зависимости от пола также имеет существенные отличия. По истечении периода мутации высота голоса у мальчиков понижается приблизительно на октаву, у девочек – только на 3–4 полутона. Меняется и механизм голосообразования: на смену фальцетному, характеризующемуся натяжением и смыканием краев голосовых складок и головным резонированием, формируется новый способ голосообразования, при котором фонация осуществляется всей массой голосовых складок. Данный процесс является наиболее заметным у мальчиков, проявляясь снижением основной частоты голоса до 100 Гц (13).

В настоящее время существуют разнообразные методики, позволяющие оценить функциональные возможности гортани и провести анализ качества голоса, однако методом, наиболее полно и объективно отвечающим задачам исследования, является акустический анализ голоса (14).

В литературе есть данные об исследованиях, посвященных акустическому анализу голоса у подростков в пре- и пубертатном периодах, однако в большинстве случаев такие исследования проведены одномоментно, то есть сравнивались две различные группы подростков, что могло повлиять на итоговые результаты. Кроме того, во многих исследованиях отсутствует заключительная оценка акустических характеристик голоса, проведенная по окончании периода мутации. По этой причине мы посчитали целесообразным поделиться собственным опытом применения акустического анализа голоса в детской практике.

Материалы и методы исследования

Целью исследования явилось изучение акустических характеристик голоса у подростков в пре-, пубертатном и постпубертатном периодах.

В результате скринингового обследования в рамках ежегодной диспансеризации на базе трех общеобразовательных школ г. Москвы была сформирована группа из 30 условно-здоровых подростков

(мальчиков – 16, девочек – 14) в возрасте 8–13 лет (препубертатный период).

Для измерения акустических характеристик детских голосов мы использовали измеритель шума Sound Level Meter (ATMOS, Германия), имеющий встроенный микрофон и позволяющий регистрировать уровень шумовых эффектов в помещении. Оптимальным режимом для записи голоса считается уровень шума, не превышающий 40 дБ. Исследования проводили в «лаборатории голоса», оборудованной персональным компьютером с установленной в него компьютерной программой Multi-Dimensional Voice Program – MDVP (Heinemann Medizintechnik). Данная программа позволяет произвести фонетографию и спектрографию голоса, исследовать разговорный профиль и определить основные акустические характеристики голоса, такие как частота основного тона (F_0 , Гц), время максимальной фонации (ВМФ, с), пертурбация основного тона (джиттер, %), максимальная (F_{max}) и минимальная (F_{min}) частота голоса и разница между ними, то есть частотный диапазон (F_{delta} , Гц), максимальная (SPL_{max}) и минимальная (SPL_{min}) сила голоса и разница между ними (SPL_{delta} , дБ), индекс выраженности дисфонии (ИВД).

Повторный акустический анализ проводили у тех же детей еще дважды – в пубертатном периоде и по его окончании – в постпубертатном периоде.

Результаты исследования

На первом этапе исследования проведен акустический анализ голоса подростков в препубертатном периоде. На основании полученных результатов установлено, что акустические характеристики голоса исследуемых подростков в препубертатном периоде не различались в зависимости от пола, что позволило нам определить средние нормальные показатели для детей 8–12-летнего возраста (табл.). В целом у детей голос характеризовался невысоким значением джиттера (ниже 1%), достаточной силой (от 88 до 95 дБ), широким диапазоном (F_{delta} – $341,6 \pm 165,1$ Гц) и в целом – положительным значением ИВД (в среднем 0,1). Частота основного тона находилась в пределах от 170,1 до 299,2 Гц, среднее зна-

Таблица. Сводные данные акустического анализа голоса в препубертатном, пубертатном и постпубертатном периодах

Период	п	Частота основного тона (F_0), Гц	Время максимальной фонации (ВМФ), с	Пертурбация основного тона (джиттер), %	Максимальная (F_{max}) / минимальная (F_{min}) частота голоса, Гц	Частотный диапазон (F_{delta}) Гц	Максимальная (SPL_{max}) / минимальная (SPL_{min}) сила голоса, дБ	Силовой диапазон, (SPL_{delta}), дБ	Индекс выраженности дисфонии (ИВД)
Препубертатный	Мальчики	16 251,2 ± 21,8	10,6 ± 1,6	0,8 ± 0,3	562,6 ± 114,6 / 221,2 ± 52,2	340,4 ± 62,4	87,8 ± 6,8 / 60,2 ± 5,5	27,1 ± 1,1	2,2 ± 0,1
	Девочки	14 276,2 ± 25,2	10,4 ± 2,2	0,7 ± 0,2	591,6 ± 124,8 / 242,3 ± 56,7	349,3 ± 68,1	90,2 ± 6,2 / 63,1 ± 5,1	26,6 ± 3,3	-0,1 ± 0,2
Пубертатный	Мальчики	16 138,2 ± 16,1	12,9 ± 2,8	1,8 ± 1,7	342,3 ± 130,3 / 151,6 ± 62,6	190,7 ± 67,7	82,2 ± 6,1 / 51,3 ± 4,5	29,2 ± 0,6	-3,2 ± 2,7
	Девочки	14 272,2 ± 41,6	13,1 ± 3,6	0,6 ± 0,3	712,5 ± 124,6 / 123,6 ± 14,2	588,9 ± 110,4	91,3 ± 3,1 / 53,0 ± 2,2	29,6 ± 3	-1,4 ± 2,2
Постпубертатный	Мальчики	16 173,1 ± 19,6	17,8 ± 2,5	0,2 ± 0,1	552,3 ± 122,6 / 101,2 ± 62,6	451,1 ± 89	112,4 ± 5,6 / 71,3 ± 4,6	41,1 ± 1,0	1,7 ± 1,6
	Девочки	14 286,2 ± 34,3	18,5 ± 3,9	0,1 ± 0,1	752,3 ± 134,1 / 115,2 ± 28,2	637,1 ± 105,9	103,7 ± 5,6 / 66,2 ± 2,8	37,5 ± 2,8	2,8 ± 2,2

п – число подростков.

чение для мальчиков и девочек – $253,8 \pm 27,1$ Гц; ВМФ $-10,5 \pm 4,2$ с.

На втором этапе работы исследовались акустические характеристики голоса у тех же подростков в пубертатном периоде (табл.).

На основании полученных данных отмечены существенные различия между исследуемыми периодами, а также внутри групп в зависимости от пола. В периоде мутации и у мальчиков, и у девочек наблюдалось некоторое удлинение ВМФ, в среднем до $12,9 \pm 2,8$ и $13,1 \pm 3,6$ с соответственно, но статистических различий по сравнению с детьми 8–12 лет не выявлено. Кроме того, у мальчиков отмечалось сужение частотного диапазона голоса и смещение его в сторону низких частот, что проявлялось в статистически достоверном изменении таких показателей, как F_0 , F_{max} , F_{min} и F_{delta} . Тембр голоса отличался неустойчивым характером и выраженным дрожанием. Значение джиттера часто превышало 5% и в среднем составило $1,8 \pm 1,7\%$. В целом голос у мальчиков 13–15 лет характеризовался крайне низким, отрицательным значением ИВД: от $-6,3$ до $-0,2$ (средний показатель составил $-1,7 \pm 2,6$), что указывало на плохое качество голоса. У девочек в периоде мутации, по сравнению с детьми 8–12 лет, отмечалось расширение частотного диапазона голоса как в сторону высоких, так и в сторону низких частот. Показатель F_{max} составил $712,5 \pm 124,6$ Гц, F_{min} – $123,6 \pm 14,2$ Гц. Кроме того, у девочек 13–15 лет диапазон оказался в 2 раза шире, чем у мальчиков того же возраста. Голос девочек отличался незначительным дрожанием (джиттер $0,6 \pm 0,3\%$) и лучшей, чем у мальчиков и у детей 8–12 лет, динамикой громкости. Максимальная сила голоса составила $91,3 \pm 3,12$ дБ, минимальная – $53,0 \pm 4,2$ дБ. У мальчиков с мутацией и у детей до мутации эти показатели существенных отличий не имели. Максимальная сила голоса в среднем не превышала 90 дБ, минимальная – 60 дБ. В целом голос девочек с мутацией, по сравнению с мальчиками и детьми домулационного возраста, отличался хорошим качеством, на что указывали достаточно высокие значения ИВД: от $-0,3$ до $+5,2$, среднее значение $2,5 \pm 2,6$.

В постпубертатном периоде было проведено заключительное исследование акустических характеристик голоса исследуемых подростков (табл.).

На основании анализа полученных данных установлено, что исследуемые характеристики голоса отличались от соответствующих параметров периода мутации голоса. Так, акустический сигнал этих детей не имел беззвучных участков, характеризовался минимальной пертурбацией основного тона (джиттер) или ее отсутствием, что свидетельствовало о нормализации состояния голосовой функции. Отмечалось статистически достоверное удлинение ВМФ и у мальчиков, и у девочек по сравнению с детьми 8–12 лет. У мальчиков появилась тенденция к расширению частотного диапазона голоса, однако направление в сторону низких частот было доминирующим ($p < 0,05$). У девочек продолжалось расширение частотного диапазона голоса в сторону низких и высоких частот, однако последнее направление было доминирующим ($p < 0,05$). Показатель ИВД при этом демонстрировал статистически достоверное изменение в сторону положительных значений у лиц обоих

полов, что указывало на улучшение качества голоса. Динамика громкости голоса также имела существенные различия как у мальчиков, так и у девочек по сравнению с соответствующими показателями периода мутации голоса.

Заключение

На основании проведенного обследования установлено, что на протяжении пубертатного периода акустические характеристики голоса подростков претерпевают значительные изменения даже при нормальном течении мутации голоса. Акустический анализ голоса позволяет провести его комплексную качественную оценку с целью подтверждения нормального течения мутации голоса. ■

Литература

1. *Василенко Ю.С.* Голос. Фонологические аспекты. М.: Энергоиздат, 2002. 481 с.
2. *Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю., Астахова Е.С.* Наш опыт лечения функциональных дисфоний у детей // *Российская оториноларингология*. 2002. № 1. С. 25–26.
3. *Орлова О.С.* Система логопедической работы по профилактике и коррекции нарушений у лиц речевых профессий: Автореф. дисс. ... докт. пед. наук. М., 1998. 31 с.
4. *Радциг Е.Ю.* Нарушение голоса у детей и подростков: этиология, клиника, диагностика и лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 174 с.
5. *Aronson A.E., Bless D.M.* Clinical voice disorders. 4th ed. N.Y.: Thieme, 2009. 301 с.
6. *Алмазов Е.И.* О возрастных особенностях голоса у дошкольников, школьников и молодежи // Развитие детского голоса / Под ред. В.Н. Шацкой. М.: АПН РСФСР, 1963. С. 3–18.
7. *Василенко Ю.С.* Профессиональные нарушения голоса у лиц речевых профессий, их лечение, профилактика: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1974. 325 с.
8. *Вильсон Д.К.* Нарушения голоса у детей: Пер. с англ. М.: Медицина, 1990. 446 с.
9. *О детском голосе* / Под ред. Н.Д. Орловой. М.: Просвещение, 1966. 56 с.
10. *Campisi P., Tewfik T.L., Manoukian J.J. et al.* Computer-assisted voice analysis: establishing a pediatric database // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2002. Vol. 128. № 2. P. 156–160.
11. *Haynes W.O., Pindzola R.H.* Diagnosis and evaluation in speech pathology. 6th ed. Boston, MA: Pearson Education, 2004. 378 p.
12. *Roth F.P., Worthington C.K.* Treatment Resource Manual: Speech Language Pathology. 3rd ed. Clifton Park, NY: Thomson Delmar Learning, 2005. 297 p.
13. *Степанова Ю.Е.* Современные аспекты нарушений голоса у детей. Сборник тезисов научно-практической конференции, посвященной 30-летию Омского городского фонологического центра. Омск: ОмГМА, 2006. С. 87–89.
14. *Шиленкова В.В., Коротченко В.В.* Акустический анализ голоса у поющих детей // *Вестник оториноларингологии*. 2010. № 1. С. 46–51.



Федеральное государственное бюджетное учреждение

Научно-исследовательский институт ГРИППА

Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые господа!

Приглашаем вас принять участие в юбилейной научной конференции «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение», посвящённой 45-летию со дня образования ФГБУ НИИ гриппа Минздравсоцразвития РФ.

24-25 октября 2012 года

Место проведения:

Санкт-Петербург, Московский проспект, 97А,
отель «Холидей Инн Санкт-Петербург – Московские ворота»,
залы «Стенберг» и «Молинари».

Основные вопросы Конференции:

- Этиология и эпидемиология гриппа
- Фундаментальные основы молекулярной генетики вирусов гриппа
- Противовирусные препараты
- Вакцины нового поколения. Вакцинопрофилактика
- Диагностические препараты
- Патогенез гриппозной инфекции
- Стратегия лечения острых и хронических вирусных инфекций
- Вирусные гепатиты

В рамках Конференции планируется проведение конкурса работ молодых ученых. Во время работы Конференции будет организована выставка медицинских препаратов и техники, специальной литературы.

Материалы заседаний будут опубликованы в сборнике тезисов и статей.



Заявки на выступления принимаются до **01.09.2012 г.**

Материалы для публикаций просим предоставить до **20.08.2012 г.**

Для участия приглашаются коммерческие организации.

Подробная информация на сайте: <http://www.influenza.spb.ru>

Тел. (812) 499-15-13, e.mail: org@influenza.spb.ru



Головокружение: симптом или диагноз? Тактика ведения пациента*

С жалобой пациентов на головокружение сталкиваются врачи разных специальностей. Эта междисциплинарная проблема повлияла на выбор докладчиков сателлитного симпозиума компании «Эбботт», который прошел при поддержке Межведомственного научного совета по терапии РАМН в рамках XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». На симпозиуме выступили представители четырех специальностей – кардиолог, терапевт, невролог и специалист по болезням ЛОР-органов, что дало возможность всесторонне рассмотреть представленную тему и определиться с тактикой ведения пациента, который жалуется на головокружение. Открывая мероприятие, председатель симпозиума профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, секретарь Межведомственного научного совета по терапии РАМН, д.м.н. О.М. ДРАПКИНА подчеркнула важность и актуальность темы головокружения, отметив, что этот симптом встречается при многих заболеваниях.

* Статья подготовлена при поддержке компании Abbott Laboratories LLC.

Вестибулярные нарушения и качество жизни



Д.м.н. Н.С. Алексеева

Ведущий научный сотрудник ФГБУ «НЦН» РАМН, д.м.н. Н.С. АЛЕКСЕЕВА отметила, что на приеме у врачей общей практики, терапевтов пациенты с жалобами на головокружение, а также нарушением равновесия встречаются с частотой 5–10%, у неврологов и отоларингологов – с частотой 10–20% и их количество увеличивается с возрастом пациентов (рис. 1).

Головокружение – это не только симптом, который беспокоит пациента, оно может также приводить к долгосрочным последствиям, таким как падения, когнитивные нарушения, психологические и психиатрические проблемы. Большинство пациентов для предотвращения симптомов головокружения начинают медленнее двигаться, избегать различных действий и ситуаций, ограничивают вождение автотранспорта и социальную активность, причем не только свою, но нередко и своих родственников, так как нуждаются в посторонней помощи. Поэтому очень важно уделять внимание больным, которые жалуются на головокружение, – диагностировать причину и назначить эффективное лечение (рис. 2).

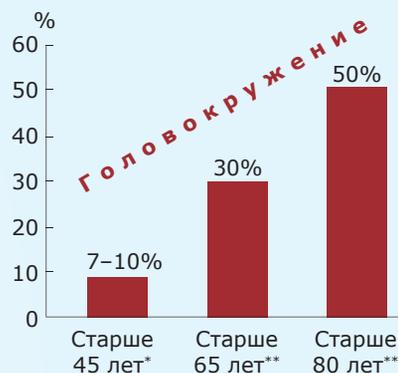
Вестибулярные нарушения в неврологической практике являются симптомом многих заболеваний как периферического отдела вестибулярного анализатора, так и центрального.

Периферический вестибулярный синдром характеризуется наличием системного вращательного головокружения с тошнотой,

рвотой, нарушением равновесия, которые протекают от нескольких часов до нескольких суток (реже дольше) и сопровождаются наличием слуховых симптомов (шум в ушах и снижение слуха с одной стороны). Приступ быстро купируется, и больные становятся трудоспособными в короткий промежуток времени. Но последующие приступы могут быть более тяжелыми и продолжительными. Причинами периферического головокружения могут быть болезнь Меньера; вестибулярный нейронит; преходящие или стойкие нарушения в вертебробазиллярной системе (ВБС), возникающие с развитием недостаточности кровотока в конечных артериях вестибулярной системы. Важным фактором, указывающим на периферическое головокружение, является отсутствие неврологической симптоматики.

В отличие от периферического головокружения, центральное выражено в меньшей степени, но оно более продолжительное, реже сопровождается вегетативной симптоматикой, снижение слуха может отсутствовать. Отличительной особенностью центрального головокружения является преобладание у больных нарушения равновесия (атаксия). Оно возникает у больных с транзиторными ишемическими атаками и инсультом в ВБС,

Головокружение занимает второе место по частоте жалоб на амбулаторно-поликлиническом приеме у врачей различных специальностей.

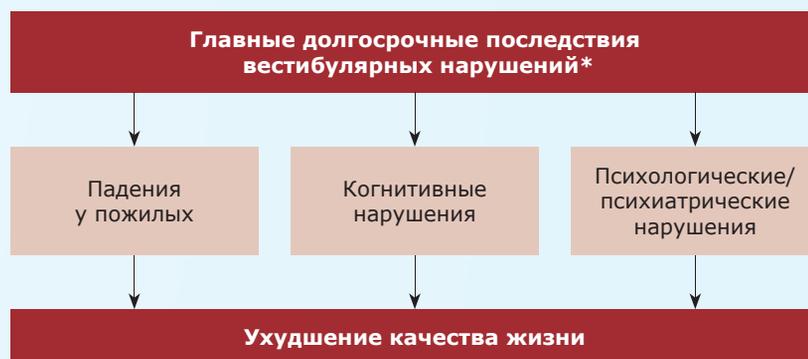


* Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение у пожилых // Клиническая геронтология. 2003. Т. 9. № 10. С. 13–16.

** Соловьева А.Д. Головокружение // Consilium Medicum. 2005. Т. 3. № 5. С. 21–24.

Рис. 1. Распространенность жалоб на головокружение в практике врачей в зависимости от возраста пациентов

опухолью, рассеянным склерозом, различными дегенеративными заболеваниями головного мозга, а также после травм головы, воспалительных заболеваний (энцефалиты). В эту группу попадают



* Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение у пожилых // Клиническая геронтология. 2003. Т. 9. № 10. С. 13–16.

Yardley L., Redfern M.S. Psychological factors influencing recovery from balance disorders // J. Anxiety. Disord. 2001. Vol. 15. № 1–2. P. 107–119.

Monzani D., Casolari L., Guidetti G., Rigatelli M. Psychological distress and disability in patients with vertigo // J. Psychosom. Res. 2001. Vol. 50. № 6. P. 319–323.

Рис. 2. Последствия вестибулярных нарушений

больные с артериальной гипертензией, которая протекает в сочетании с атеросклерозом, поражением магистральных сосудов головы и нарушениями центральной гемодинамики (пароксизмальная тахикардия, брадикардия, мерцательная аритмия).

Лечение головокружений должно преследовать несколько целей:

- купирование симптомов;
- снижение психологического дистресса;

- снижение функциональной нетрудоспособности;
- улучшение качества жизни.

В настоящее время наиболее востребованным и эффективным средством фармакотерапии для лечения периферического и центрального вестибулярного головокружения является Бетасерк® (бетагистина дигидрохлорид). Путем прямого агонистического воздействия на H1-рецепторы сосудов внутреннего уха и опосредованно

через H3-рецепторы препарат:

- улучшает микроциркуляцию во внутреннем ухе;
- нормализует давление эндолимфы;
- увеличивает кровоток в системе базилярной артерии¹.

В заключение д.м.н. Н.С. Алексеева отметила, что Бетасерк® в сочетании с вестибулярной реабилитацией значительно улучшает трудоспособность и качество жизни пациентов с вестибулярными нарушениями².

Головокружение у пациентов с сердечно-сосудистой патологией



Профессор О.Д. Остроумова

Доклад профессора кафедры факультетской терапии и профболезней МГМСУ, д.м.н. О.Д. ОСТРОУМОВОЙ отразил взгляд кардиолога на проблему головокружения как симптома сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Головокружение является постоянным симптомом таких ССЗ, как сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и артериальная гипертензия (АГ). Но если при сердечной недостаточности и нарушениях сердечного ритма можно выявить четкую взаимосвязь головокружения с величиной фракции выброса или аритмией, то при АГ ситуация иная. В сознании

врачей и пациентов сформировалось представление о том, что головокружение является симптомом гипертонической болезни. Соответственно, при ее успешном лечении этот симптом должен исчезать. На самом деле взаимосвязь головокружения с АГ не столь очевидна, и нормализация артериального давления (АД) при успешном лечении АГ далеко не всегда сопровождается уменьшением головокружения.

Профессор О.Д. Остроумова подчеркнула, что, учитывая широкий диапазон симптомов, расцениваемых как головокружение при АГ, а также причин, их вызвавших, больные АГ с жалобами на головокружение должны пройти разностороннее обследование. И в первую очередь необходимо исключить или, наоборот, выявить у пациента (особенно у пожилых людей или больных сахарным диабетом (СД)) наличие ортостатической гипотонии (в том числе на фоне гипотензивной терапии), выяснив, когда возникает головокружение, есть ли взаимосвязь между появлением головокружения и изменением положения тела пациента, например при вставании из сидячего или лежащего положения. У лиц с сопутствующим СД потребуются определение уровня глюкозы в крови для исключения гипогликемии. При АГ и жалобах

на головокружение целесообразно также проведение суточного мониторинга ЭКГ, эхокардиографии и других распространенных методов обследования для выявления органических изменений сердца, аритмий и других «кардиологических» причин головокружения.

Головокружение, согласно традиционной классификации, может быть как вестибулярным (системное головокружение, связано с вестибулярным аппаратом), так и невестибулярным (несистемное головокружение; возникает за пределами вестибулярного аппарата).

Наиболее частая причина вестибулярного головокружения у больных АГ (и в популяции в целом) – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение.

Причины головокружений у больных АГ могут быть и психогенными (тревога и депрессия). Выявить такие причины головокружения можно, используя тесты на тревогу и депрессию.

Нередко от эффективности лечения головокружения при АГ зависит приверженность больных к лечению артериальной гипертензии. Соответственно, помимо гипотензивной терапии для купирования вестибулярного головокружения у больных АГ требуется назначение специальных

¹ Румянцева С.А., Силина Е.В., Свищева С.П., Корюкова И.В., Шучалин О.Г., Елисеев Е.В. Коррекция головокружений у больных с ишемией мозга // РМЖ. 2010. Abstr. 1087.

² Mira E., Guidetti G., Ghilardi L. et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2003. Vol. 260. № 2. P. 73–77.

³ Legent F., Calais D., Cellier D. Recurrent paroxysmal vertigo and Serc: controlled clinical trials // Concours. Med. 1988. Vol. 29.

⁴ Frew I.J., Menon G.N. Betahistine hydrochloride in Meniere's disease // Postgrad. Med. J. 1976. Vol. 52. № 610. P. 501–503.

препаратов, например, таких как Бетасерк®.

Профессор О.Д. Остроумова отметила, что аналог гистамина бетагистина дигидрохлорид, яв-

ляющийся селективным (H1/H3) гистаминергическим препаратом, успешно используется для лечения периферического и центрального вестибулярного головокружения.

Следует отметить универсальность препарата Бетасерк®, воздействующего на различные типы головокружений^{3, 4}, что очень удобно в кардиологической практике.

Вестибулярные нарушения в отиатрии

Головокружение как основной симптом периферических вестибулярных нарушений представляет значимую проблему в практике оториноларинголога. Профессор кафедры болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова С.В. МОРОЗОВА подчеркнула высокую значимость кохлеовестибулярных нарушений (КВН), что связано со стабильно высоким уровнем заболеваемости КВН, достигающим в развитых странах 6–9%, и выраженным влиянием симптомов КВН на качество жизни, повседневную и трудовую активность пациентов.

Этиологическими факторами КВН являются (в порядке убывания значимости):

- сосудистый (ишемия и метаболические нарушения: атеросклероз, СД);
- инфекционный (вирусная инфекция, ОРВИ, грипп, герпес, корь, краснуха);
- психоэмоциональный, травматический (акустическая травма, баротравма, черепно-мозговая травма, мембранные разрывы);
- ятрогенный (применение ототоксических лекарственных препаратов);

- иммунологический (гранулематоз Вегенера, первичные аутоиммунные заболевания), идиопатическая острая сенсоневральная тугоухость.

В числе наиболее распространенных заболеваний, лежащих в основе КВН в ЛОР-практике, – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) и болезнь Меньера.

Кроме того, лабиринтные расстройства тесно связаны с сосудистой патологией головного мозга. Церебральные сосудистые заболевания приводят к ишемии, нарушению трофики и метаболизма рецепторов внутреннего уха. Нарушение регуляции сосудистого тонуса, атеросклеротические изменения сосудистой стенки вызывают гемодинамически обусловленную гипоксию лабиринта и, как следствие, клинические проявления в виде снижения слуха, шума в ушах, головокружения.

Фармакотерапия вестибулярных нарушений включает применение препаратов, корригирующих кровоснабжение лабиринта, устраняющих явления вестибулярной дисфункции, нормализующих церебральный кровоток, углеводный обмен, артериальное



Профессор С.В. Морозова

давление, устраняющих вегетативный дисбаланс, гиперхолестеринемия, гиперлипидемию, эмоциональную лабильность, тревожность, страх, депрессию. В лечении пациентов, особенно пожилых, желательно снижать фармакологическую нагрузку на организм. Идеальное решение этой задачи – многоцелевая монотерапия⁵.

Бетагистина дигидрохлорид – препарат Бетасерк – соответствует необходимым условиям выбора оптимального лекарствен-

Бетасерк – вертиголитик с универсальным механизмом действия

Внутреннее ухо (лабиринт)



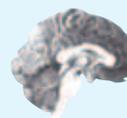
- Улучшение микроциркуляции
- Прямое действие на рецепторы

Вертебробазилярный бассейн



- Улучшение кровотока

Головной мозг



- Прямое действие на вестибулярные ядра
- Ускорение вестибулярной адаптации

Рис. 3. Комплексный механизм действия Бетасерка

⁵ Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 12.



Рис. 4. Диагностический круг заболеваний при головокружении*

* Друпкина О.М., Чапаркина С.О. Головокружение в практике врача-интерниста // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. № 3. С. 33-40.

ного препарата для многоцелевой монотерапии у пациентов с кохлеовестибулярными нарушениями⁶. Бетасерк® обладает поливалентным действием (воздействие

на кохлеарный кровоток, вертебробазилярный бассейн и вестибулярные ядра) и хорошо переносится при длительной терапии⁷ (рис. 3).

Показаниями к применению Бетасерка являются⁸:

- 1) болезнь Меньера с основными симптомами – головокружением (сопровождается тошнотой/рвотой), снижением слуха и шумом в ушах;
- 2) вестибулярное головокружение (вертиго), при котором Бетасерк назначается для симптоматического лечения.

Суточная доза Бетасерка составляет 48 мг, препарат принимают внутрь во время еды⁸. Длительность терапии, как правило, составляет 2-3 месяца, но возможен и более длительный прием препарата. Стабильный терапевтический эффект наступает после 2 недель с последующим улучшением в течение нескольких месяцев⁹.

Таким образом, Бетасерк можно широко использовать в ЛОР-практике при лечении КВН.



⁶ Морозова С.В. Организация медицинской помощи при острых периферических кохлеовестибулярных нарушениях // ЛОР-практика. 2012. № 1.

⁷ Bolt G.R., Veerians M.L. Periodic Drug Safety Update Report Betahistin. 01.04.1970 to 31.03.1995.

⁸ Инструкция по медицинскому применению препарата Бетасерк.

⁹ Зайцева О.В. Нарушения равновесия при периферических вестибулярных расстройствах: клиника, диагностика, реабилитация // Лечащий врач. 2010. № 9.

Головокружение: взгляд из терапевтического окна



Профессор О.М. Драпкина

Д.м.н., профессор кафедры перепевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, секретарь Межведомственного научного совета по терапии РАМН О.М. ДРАПКИНА подчеркнула, что головокружение является одной из самых распространенных жалоб в практике врачей-терапевтов и чрезвычайно сильно влияет на качество жизни пациентов.

Профессор О.М. Драпкина еще раз очертила широкий спектр заболеваний, лежащих в основе головокружения, и затронула вопрос выбора наиболее эффективной терапии этого состояния (рис. 4).

Оксана Михайловна отметила, что на сегодняшний день увеличилось количество пациентов с психогенными головокружениями. И в этом случае больному может помочь только психотерапия и/или антидепрессанты.

Говоря о выборе препарата для терапии вестибулярного головокружения, профессор О.М. Драпкина

подчеркнула, что самым популярным и эффективным является Бетасерк – вертиголитик, специально созданный для лечения вестибулярного головокружения различного генеза^{3, 4}. При этом важно тщательно подойти к выбору оригинального препарата или его аналога, поскольку большинство пациентов с головокружением – это пожилые пациенты, у которых риск появления побочных эффектов на фоне приема дженерических препаратов выше¹⁰. Согласно международному стандарту, дженерик – это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью оригиналу¹¹. Однако качество субстанции может быть ниже¹², существует разница в наличии вспомогательных веществ¹², биоэквивалентность – это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата¹³. Такой фактор, как более низкая цена препарата, далеко не всегда означает меньшую стоимость лечения. В частности, применение препарата Бетасерк обходится дешевле с точки зрения курсового лечения пациента, поскольку его эффективность выше, чем у аналогичных препаратов сравнения, и он полностью выполняет свою терапевтическую функцию¹⁴.

Препарат Бетасерк® – это оригинальный бетагистин, который успешно используется для купирования и профилактики приступов головокружения. Стоит отметить, что все крупные и качественные клинические исследования (плацебоконтролируемые, двойные слепые и т.д.) проведены только на оригинальном препарате Бетасерк®.

Бетасерк® у пациентов с вестибулярными расстройствами уменьшает частоту и тяжесть приступов головокружения¹⁵, улучшает слух и снижает интенсивность шума в ушах¹⁶, хорошо переносится при длительной терапии⁷, не оказывает влияния на артериальное давление¹⁷ и не обладает седативным эффектом. Все это приводит к улучшению качества жизни больных с вестибулярными нарушениями².

Заключение

Выраженное влияние системного и несистемного головокружения на трудоспособность, повседневную активность и качество жизни больных обуславливает необходимость эффективной терапии для лечения головокружения. Этиотропная терапия заболеваний, лежащих в основе головокружения, не всегда возможна, а порой неспособна устранить или уменьшить выраженность головокружения.

Докладчики симпозиума пришли к выводу, что головокружение вне зависимости от этиологии заслуживает пристального внимания врачей разных специальностей. Больные с головокружением нуждаются в раннем начале эффективной фармакотерапии. На настоящий момент препаратом выбора для лечения головокружений в практике кардиолога, терапевта, невролога и оториноларинголога является препарат Бетасерк® (оригинальный бетагистина дигидрохлорид). Препарат снижает частоту и тяжесть вестибулярных головокружений различной этиологии¹⁵, удобен в применении (суточная доза Бетасерка у взрослых пациентов составляет 48 мг – по 24 мг два раза в день), доказанно улучшает качество жизни у пациентов с вестибулярными нарушениями². 

¹⁰ Holmes D.R., Becker J.A., Granger C.B., Limacher M.C., Page R.L. 2nd, Sila C. ACCF/AHA 2011 health policy statement on therapeutic interchange and substitution: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. № 12. P. 1287–1307.

¹¹ Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // РМЖ. 2008. Т. 16. № 5. С. 333.

¹² Дженерические заменители – тревожный симптом или будущее здравоохранения: Интервью с профессором кафедры общей и клинической фармакологии РУДН Е.А. Ушкаловой // Медицинская газета. 2007. № 20.

¹³ Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики или бренды: pro et contra // Качественная клиническая практика. 2003. № 2. С. 95–100.

¹⁴ Воробьев П.А., Морозова С.В. и др. Клинико-экономический анализ применения различных препаратов бетагистина у пациентов с головокружением // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2009. Т. 2. № 4.

¹⁵ Oosterveld W.J., Blijleven W., van Elferen L.W.M. Betahistine versus placebo in paroxysmal vertigo: a doubleblind trial // J. Drug. Ther. Res. 1989. Vol. 14. P. 122–126.

¹⁶ Legent F. Essai therapeutique Sec versus placebo en double aveugle chez des patients souffrant de vertiges paroxystiques iteratifs // Le Concours Medical ORL. 1988. Vol. 29.

¹⁷ Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Жигарева И.П. и др. Распространенность и наиболее частые причины возникновения головокружения у больных со стабильной артериальной гипертензией // Кардиоваск. тер. профил. 2004. № 2. С. 17–24.

Новые подходы к лечению и профилактике внебольничных инфекций нижних мочевых путей у амбулаторных пациентов

10 апреля 2012 г. в Москве состоялась научно-практическая конференция «Внебольничные инфекции нижних мочевых путей у амбулаторных пациентов. Новые данные по резистентности. Новые подходы к лечению и профилактике», участниками которой стали урологи, гинекологи и терапевты – врачи, которые в ходе повседневной работы сталкиваются с такой распространенной и актуальной патологией, как инфекции нижних мочевых путей. Организатором конференции выступила компания «Замбон». Председатели конференции – профессор, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии РМАПО, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н. О.Б. ЛОРАН, главный специалист-уролог Департамента здравоохранения Москвы, главный врач ГБУЗ ГКУБ № 47, д.м.н. В.А. МАКСИМОВ, главный терапевт Департамента здравоохранения Москвы, д.м.н. В.П. ТЮРИН.

Председатель конференции д.м.н., профессор О.Б. Лоран, заведующий кафедрой урологии и хирургической андрологии РМАПО, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, выступление которого открыло мероприятие, отметил, что проблема, озвученная в названии конференции, является чрезвычайно актуальной не только для урологов, но и для терапевтов и гинекологов. Это обусловлено тем, что далеко не все больные с симптомами острого цистита обращаются к урологу. В подтверждение своих слов профессор О.Б. Лоран привел данные социологического исследования, проведенного в 2006 г. Было установлено, что лишь 15% женщин с соответствующей циститу симптоматикой приходят к урологу, 17% лечатся у гинеколога, 11,4% – у терапевта, около 15% советуются по поводу терапии с провизором в аптеке или с врачами других специальностей, а 40% вообще не считают нужным обращаться за медицинской помощью по поводу цистита.

Одной из проблем, имеющих непосредственное отношение к циститу, является, по мнению профессора О.Б. Лорана, нерациональное использование антибиотиков, к сожалению, широко распространенное у нас в стране. Больные назначают себе курсы антибиотикотерапии по собственному разумению, что приводит к увеличению количества пациентов с хронической рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей. Кроме того, в результате нерационального использования антибиотиков повышается

резистентность к ним микроорганизмов, развиваются осложнения, увеличивается стоимость лечения, в конечном счете теряется доверие пациента к антибиотикотерапии в целом.

Распространенность неосложненных инфекций мочевых путей (НИМП) очень высока. По словам профессора О.Б. Лорана, они встречаются чаще всего в форме цистита у 25–35% женщин в возрасте 20–40 лет, причем приблизительно в половине случаев у пациенток наблюдается рецидивирующий цистит, эпизоды которого отмечаются около 3 раз в год.

Остановился профессор О.Б. Лоран и на сложностях дифференциальной диагностики цистита: учащенное болезненное мочеиспускание обусловлено острым циститом или рецидивом хронического заболевания лишь в 40% случаев, с той же частотой данный симптом указывает на уретрит, а остальные случаи учащения мочеиспускания чаще всего связаны с вагинитом и атрофией эпителия мочевых путей в постменопаузе. К сожалению, до сих пор многие врачи практикуют упрощенный подход к диагностике цистита, приводящий к нерациональному назначению антибиотиков.

Но какую антибиотикотерапию можно назвать рациональной? Отвечая на этот вопрос, профессор О.Б. Лоран подчеркнул преимущества коротких курсов приема препаратов, отметив, что неудача при данном подходе является основанием для проведения более тщательного урологического обследования.

Современные аспекты терапии инфекций мочевых путей в России

Р.С. Козлов

Д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

Первый доклад конференции, представленный вниманию слушателей одним из ведущих российских специалистов по антибиотикотерапии, директором НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, д.м.н., профессором Р.С. Козловым, был посвящен вопросам распространенности и резистентности различных возбудителей инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Выступление профессора Р.С. Козлова было построено преимущественно на данных российского многоцентрового исследования ДАРМИС, проводившегося в 2010–2011 гг. Таким образом, участники мероприятия получили возможность ознакомиться с результатами отечественного исследования, что особенно актуально, так как резистентность болезнетворных микроорганизмов меняется в зависимости от того, какие антибиотики чаще всего используются, и в разных странах эти данные могут весьма отличаться. ДАРМИС, в отличие от предыдущих российских исследований, посвященных изучению ИМП, не концентрировалось только на определенной части популяции, например на взрослых, детях или беременных, а включало все эти группы пациентов. Кроме того, дизайн исследования предполагал включение в работу больных с различной тяжестью и течением внебольничных ИМП. Немаловажно, что в исследовании ДАРМИС было задействовано 28 медицинских центров из 20 городов России, Казахстана и Беларуси, в то время как число учреждений, участвовавших в многоцентровых микробиологических исследованиях серии УТИАР (1998, 2002, 2005 гг.), не превышало 10.

В ходе исследования ДАРМИС было выявлено 987 внебольничных штаммов: 817 – у пациенток женского пола, 170 – у включенных в исследование мужчин; 258 штаммов было выделено у детей и подростков до 18 лет, 164 штамма – у беременных.

Распределение диагнозов в отдельных субпопуляциях испытуемых зависело от возрастных особенностей: так, у взрослых пациентов чаще всего



встречался хронический пиелонефрит, а у детей и подростков – острый пиелонефрит (табл. 1).

Некоторую тревогу вызывает тот факт, что осложненные ИМП встречались чаще неосложненных во всех субпопуляциях: количество осложненных ИМП в целом по исследованию составило 614 случаев, в то время как неосложненные ИМП были зафиксированы у 294 пациентов.

Развитию осложнений ИМП может способствовать различная патология, например мочекаменная болезнь или анатомические аномалии почек и мочевыводящих путей. Однако особую роль в течении ИМП играет сахарный диабет (СД). Действительно, у пациентов с этим диагнозом ИМП протекают тяжелее, а лечатся сложнее, чем у людей, не страдающих нарушениями обмена углеводов.

Далее профессор Р.С. Козлов перешел к данным, полученным непосредственно в ходе бактерио-

Таблица 1. Структура диагнозов пациентов по данным исследования ДАРМИС (2010–2011 гг.)

Диагноз	Дети и подростки до 18 лет	Взрослые	Беременные	Всего
Острый цистит	34 (13,2%*)	144 (25,5%*)	23 (14%*)	201
Рецидивирующий цистит	20 (7,8%*)	66 (11,7%*)	2 (1,2%*)	88
Острый пиелонефрит	105 (40,7%*)	105 (18,6%*)	33 (20,1%*)	243
Хронический пиелонефрит	99 (38,3%*)	250 (44,2%*)	33 (20,1%*)	382
Бессимптомная бактериурия беременных	–	–	73 (44,6%*)	73

* Процент нозологии в отдельной субпопуляции пациентов.

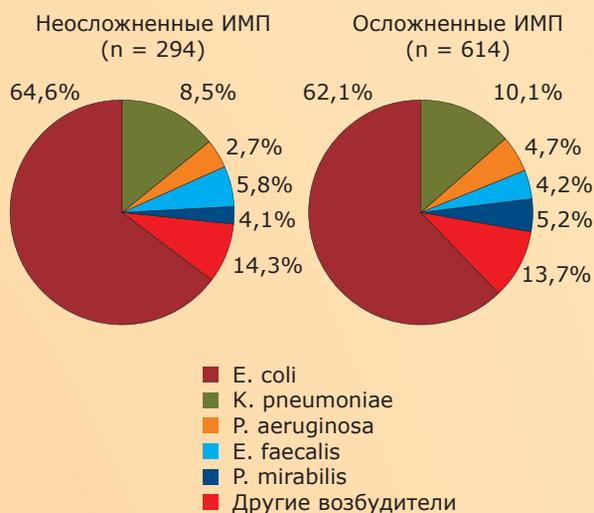


Рис. 1. Структура возбудителей осложненных и неосложненных инфекций мочевых путей (ИМП) по данным исследования ДАРМИС (2010–2011 гг.)

логических исследований и проанализированным с точки зрения микробиологов и фармакологов. Присутствующие на конференции получили информацию о распространенности различных возбудителей ИМП и влиянии отдельных микроорганизмов на заболеваемость. Итоги исследования ДАРМИС подтвердили, что лидирующую позицию (63,5%) по-прежнему занимает E. coli. Однако в ходе проведения данной работы ученым удалось получить и менее предсказуемые результаты, в частности, было установлено,

что возбудителями ИМП нередко оказываются различные представители семейства энтеробактерий, преимущественно грамотрицательные.

В ходе исследования ДАРМИС было установлено отсутствие принципиальных различий в структуре возбудителей осложненных и неосложненных инфекций (рис. 1). По словам профессора Р.С. Козлова, аналогичных данных в зарубежных публикациях нет, возможно, схожесть структуры возбудителей осложненных и неосложненных ИМП является особенностью нашей страны.

Данных о структуре возбудителей при отсутствии информации об их чувствительности к антибактериальным препаратам практикующему врачу недостаточно. Поэтому значительную часть своего выступления Р.С. Козлов посвятил проблеме антибиотикорезистентности различных уропатогенов, и в первую очередь E. coli как наиболее распространенного возбудителя ИМП, а также других энтеробактерий (рис. 2).

Докладчик сообщил, что чувствительность энтеробактерий к фосфомицину осталась достаточно высокой, несмотря на большой опыт его применения в России у больных, страдающих ИМП. Отметил докладчик и высокую чувствительность E. coli к нитрофурантоину, подчеркнув, что остальные представители группы энтеробактерий, являющиеся возбудителями ИМП, нередко оказываются резистентными к этому антибиотику, а также возможность применения фуразидина, но прежде всего в случаях, если ИМП вызваны E. coli, а не другими энтеробактериями.

Проблема резистентности энтеробактерий к антибиотикам напрямую связана со способностью этих микроорганизмов вырабатывать особые ферменты – бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), инактивирующие все бета-лактамы

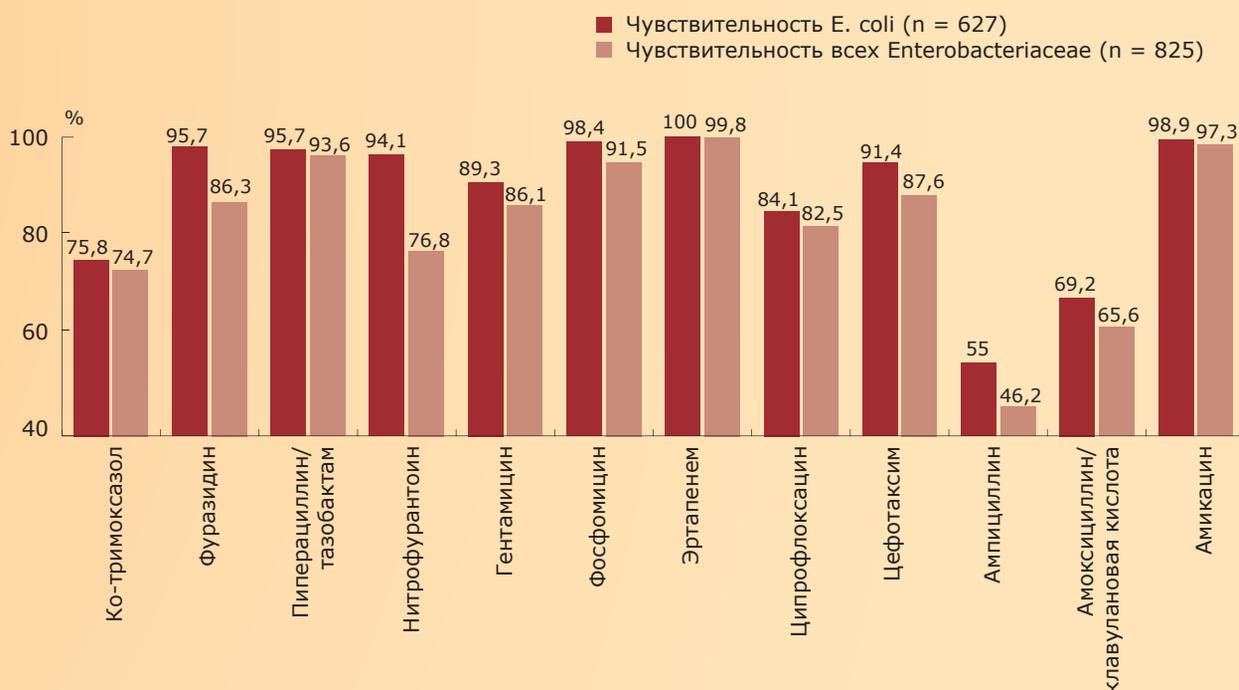


Рис. 2. Общая чувствительность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей по данным исследования ДАРМИС (НИИ антимикробной химиотерапии)

антибиотики, в частности цефалоспорины первого – четвертого поколений. Производители БЛРС, как показало исследование ДАРМИС, встречаются среди энтеробактерий достаточно часто: 9,6% *E. coli* и 13,3% энтеробактерий обладали способностью вырабатывать бета-лактамазы. К сожалению, в распорядке урологов на сегодняшний день присутствует сравнительно небольшое количество препаратов, активных в отношении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов.

Завершая свое выступление, профессор Р.С. Козлов напомнил собравшимся о важности рационального назначения антибиотиков в ходе терапии ИМП. Ошибки в использовании противомикроб-

ных средств приводят к росту резистентности, которая нередко является перекрестной, вследствие чего бесполезными оказываются сразу несколько препаратов. В то же время корректно подобранная антибиотикотерапия, учитывающая резистентность микроорганизмов, способствует повышению чувствительности возбудителей заболеваний к тем или иным антибиотикам. Необходима слаженная работа всех специалистов в масштабах как отдельного региона, так и всей страны, предполагающая полный или частичный отказ на несколько лет от определенных препаратов. Приложенные усилия обязательно окупятся возвращением во врачебный арсенал утративших эффективность антибиотиков.

Национальные российские рекомендации по лечению и профилактике острых инфекций нижних мочевых путей

Т.С. Перепанова

Д.м.н., профессор, заведующая отделением воспалительных заболеваний с группами клинической фармакологии и эфферентных методов лечения ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России

Обсуждение распространенности и резистентности к антибиотикам различных бактериальных штаммов, вызывающих ИМП, было продолжено в рамках второго доклада, посвященного существующим российским клиническим рекомендациям по лечению острых инфекций нижних мочевых путей.

В начале выступления профессор Т.С. Перепанова, д.м.н., заведующая отделением воспалительных заболеваний с группами клинической фармакологии и эфферентных методов лечения ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России, подчеркнула, что клиническая симптоматика острого цистита у женщин принципиально не отличается от проявлений обострения рецидивирующего цистита. Следует принимать во внимание тот факт, что у многих больных первый эпизод цистита впоследствии приводит к развитию хронического рецидивирующего воспалительного процесса. По словам докладчика, острый цистит может оказаться либо единственным случаем данного заболевания на протяжении всей жизни пациента, либо первым в череде аналогичных эпизодов.

К сожалению, острый цистит (точнее, первый эпизод НИМП) практически никогда не становится поводом для обращения к врачу. Имеются данные исследований, согласно которым российские женщины, впервые в жизни столкнувшись с симптомами цистита, предпочитают лечиться «народными средствами», но не обращаться за специализированной медицинской помощью.

Острый цистит, как и острый восходящий пиелонефрит, относится к НИМП и характеризуется отсутствием обструктивных уropатий и структурных изменений почек и мочевыводящих путей. НИМП возникают при отсутствии тяжелых сопутствующих забо-



леваний и диагностируются у практически здоровых людей.

Распространенность НИМП во всем мире высокая, и терапия данной патологии достаточно затратна: только в США на лечение этой группы заболеваний ежегодно тратится 2 млрд долларов. НИМП часто рецидивируют, причем у 20–30% пациенток рецидив регистрируется в течение 4 месяцев после первого острого эпизода.

Классическая модель восходящего цистита предполагает следующую схему развития заболевания: *E. coli* прямой кишки колонизирует влагалище и периуретру, затем восходит по мочеиспускательному каналу. Оказавшись в мочевом пузыре, кишечная па-

Таблица 2. Заболевания, возбудители и симптомы, определяющие причины возникновения острой дизурии

Заболевание	Патогены	Микробное число	Симптомы
Цистит	<i>E. coli</i> – 80%, <i>S. saprophyticus</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	$> 10^3$	Резкое начало, дизурия, частые императивные позывы, боли над лоном, боли внизу живота, напряжение мышц над лоном
Уретрит	<i>C. trachomatis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , Herpes simplex virus, <i>M. genitalium</i>	$< 10^2$	Постепенное начало, слабые симптомы, выделения из влагалища, боли внизу живота, новый сексуальный партнер, цервицит, вульвовагинит
Вагинит, вагиноз	<i>Candida spp.</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Gardnerella vaginalis</i>	$< 10^2$	Выделения из влагалища, запах, зуд, дизурия, нечастое мочеиспускание, отсутствие императивных позывов, вульвовагинит

лочка вызывает воспалительную реакцию. 98% штаммов, выделяемых из мочи больных циститом, обнаруживаются и в кале, что указывает на высокую распространенность указанного пути развития заболевания.

Осложнением острого цистита может стать рецидивирующая инфекция или восходящий пиелонефрит, что зависит от строения бактерий, принадлежащих к конкретному штамму, и особенностей ответной воспалительной реакции макроорганизма. Кроме того, анатомия женского организма сама по себе является фактором, располагающим к развитию НИМП: короткая и широкая уретра расположена в непосредственной близости от естественных резервуаров инфекции – влагалища и прямой кишки. Влияют на вероятность развития НИМП и возрастные изменения, например атрофия влагалища, нередко наблюдаемая у пациенток после 45–50 лет, а также нарушения уродинамики и генетические факторы.

Однако следует понимать, что ни факторы риска, ни наследственная или иная предрасположенность к развитию НИМП (например, наличие у пациентки СД), ни жалобы на острую дизурию не являются основанием для постановки диагноза «острый цистит». Действительно, далеко не всегда нарушение мочеиспускания связано именно с циститом (табл. 2). Установить правильный диагноз в данной ситуации очень важно, так как цистит, уретрит и вагинит, характеризующиеся сходной симптоматикой, могут быть вызваны различными микроорганизмами, что, разумеется, влияет на выбор antimicrobial терапии.

Диагноз НИМП, подчеркнула профессор Т.С. Перепанова, устанавливается только при наличии симптомов заболевания и при отсутствии отделяемого из влагалища или признаков его раздражения. Культуральное исследование мочи не всегда необходимо. Этот анализ проводится при подозрении на острый пиелонефрит, при отсутствии видимого эффекта от проводимой терапии, при развитии рецидива менее чем через 2 недели, а также при наличии атипичных симптомов. В остальных случаях допустимо эмпирическое назначение антибактериальных средств.

Цели лечения острого и рецидивирующего цистита различны: в первом случае следует стремиться к эрадикации (уничтожению) возбудителя, во втором – к улучшению качества жизни пациентки за счет удлинения безрецидивного периода. В любом случае основной группой препаратов для этиотропного лечения цистита являются антибиотики. Выбор

конкретного препарата определяется спектром его действия, эффективностью в клинических исследованиях, переносимостью, минимальным количеством нежелательных явлений, стоимостью и доступностью. «Если говорить о лечении цистита, – подчеркнула профессор Т.С. Перепанова, – то необходимо выбирать такие антибиотики, для которых характерна высокая концентрация в моче. Кроме того, препарат не должен приводить к развитию дисбиоза влагалища или кишечника, а также способствовать селекции резистентных штаммов». К сожалению, в настоящее время существует масса полирезистентных штаммов, с трудом поддающихся какой бы то ни было антибиотикотерапии, и важной задачей врачей на сегодня является если не уменьшение их числа, то хотя бы сохранение его на том же уровне.

Эмпирическая антибиотикотерапия НИМП значительно затруднена вследствие высокой резистентности ведущих возбудителей. Так, налидиксовая кислота, ампициллин, амоксициллин и триметоприм/сульфаметоксазол уже не применяются для лечения НИМП в связи с тем, что чувствительность к ним *E. coli* составляет менее 80%. Не рекомендованы к использованию и нефторированные хинолоны, так как прием средств этой группы не приводит к созданию высокой концентрации препарата в почках, что, в свою очередь, увеличивает резистентность патогенных микроорганизмов ко всем фторхинолонам в целом. Также не следует применять для терапии НИМП антибиотики, широко используемые для лечения других заболеваний.

У врачей возникает резонный вопрос: какие средства должны применяться для антибактериальной терапии НИМП? Ответ на него можно найти в Российских национальных рекомендациях «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов», которые были освещены в рамках конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2012». В рекомендациях к препаратам первого выбора для лечения НИМП отнесен Монурал (фосфомицин трометамол), допустимо также использование нитрофуранов.

Монурал как препарат для лечения цистита отличаются высокие фармакокинетические показатели: 99,5% этого средства выводится с мочой в неизменном виде. МПК₉₀ (минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов) Монурала составляет всего 4 мг/л, а уже

через 4 часа после приема в моче пациентов можно наблюдать концентрацию 1053–4415 мг/л. Даже по прошествии 48 часов концентрация Монурала в моче в 30 раз превышает МПК₉₀, что прямо указывает на высокую эффективность препарата.

Профессор Т.С. Перепанова отметила, что для лечения НИМП также могут применяться другие антибактериальные препараты, например амоксициллин/клавулановая кислота, цефиксим, цефуросим и цефтибутен. От применения других бета-лактамов антибиотиков лучше воздержаться, так как они менее эффективны и обладают большим количеством побочных эффектов.

Врач обязан помнить, что лечение НИМП не ограничивается антибиотикотерапией. Обильное питье, прием пробиотиков и препаратов гиалуроновой кислоты, а также Монуреля помогают уменьшить бактериурию и продлить безрецидивный период у больных.

В заключение профессор Т.С. Перепанова еще раз напомнила собравшимся, что антибиотики являются по-своему уникальной группой препаратов, эффективность которых снижается со временем из-за растущей резистентности возбудителей, поэтому применение этих средств должно быть взвешенным и обоснованным.

Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей. Новые подходы к диагностике, лечению и профилактике

Л.А. Сняжкова

Д.м.н., профессор кафедры урологии и хирургической андрологии РМАПО Минздравсоцразвития России

Вопросы терапии рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей (РИНМП) у женщин обсуждались в докладе профессора кафедры урологии и хирургической андрологии РМАПО Минздравсоцразвития России, д.м.н. Л.А. Сняжковой. Переоценить значимость этой проблемы сложно: хроническим циститом, согласно эпидемиологическим данным, сегодня страдает каждая 10-я женщина. Рецидивы заболевания (а у 50% женщин, страдающих хроническим циститом, они возникают более трех раз в год) не только ухудшают качество жизни пациенток, но и влияют на ее сексуальную сторону.

Несмотря на широкую распространенность дизурии, которая лишь в 40% случаев обусловлена хроническим циститом, вопросы диагностики и лечения данного состояния до сих пор не решены. Согласно статистике, женщина может посетить 4–5 разных специалистов, прежде чем придет на прием к урологу, причем далеко не все врачи, к которым обращается пациентка, способны установить истинные причины расстройства и назначить адекватное комплексное лечение. Так, в последние годы увеличилось количество женщин, страдающих вирусными уретритами. Они получают антибактериальную терапию, не приводящую к улучшению состояния, в результате чего подрывается доверие к врачам в целом и пропадает желание продолжать лечение. Причиной дизурии нередко являются инфекции, передающиеся половым путем (ИППП): согласно данным, приведенным профессором Л.А. Сняжковой, количество женщин, страдающих той или иной ИППП, в нынешнем поколении в 4 раза больше, чем в предыдущем.

Дизурия, обусловленная урогенитальными инфекциями, не всегда поддается традиционной антибиотикотерапии, поскольку возбудители этих заболеваний могут являться внутриклеточными паразитами.



Еще одна проблема, напрямую связанная с ИППП, – патологические изменения в стенке мочевого пузыря, которые возникают у пациенток с не вылеченными вовремя инфекционными заболеваниями. Данные исследования, проведенного под руководством профессора О.Б. Лорана в 2003 г., показывают, что у 92% больных РИНМП результаты гистологического исследования свидетельствовали о метапластическом изменении переходного эпителия мочевого пузыря, что приводило к нарушению защитной роли муцинового слоя, усилению адгезии микроорганизмов к уротелию и повышению уровня калия в интерстиции мочевого пузыря. Именно повышение уровня калия и приводит к развитию болевого синдрома, дизурии и повреждению тканей. Л.А. Сняжкова подчеркнула, что такие пациенты нуждаются не только в антибактериальной

Таблица 3. Рекомендации по применению Монуреля

Схема терапии	Цели терапии
1 таблетка в день в течение недели	Для усиления эффекта антибактериальной терапии
1 таблетка в день в течение неблагоприятного периода	Для профилактики развития рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей при неблагоприятных условиях
1 таблетка в день 2 недели в месяц в течение 3 месяцев	При часто рецидивирующих циститах (более трех эпизодов в год), как средство профилактики

терапии, но и в лечении, направленном на восстановление муцинового слоя мочевого пузыря, и только при комплексном подходе можно рассчитывать на улучшение состояния больного.

Лечение РИНМП сопряжено с рядом сложностей. В первую очередь, существует проблема стандартизации: нет единого подхода к диагностике и лечению РИНМП у врачей различных специальностей, не сформированы международные алгоритмы антибиотикотерапии. Неизбежно возникающие ошибки в лечении приводят к увеличению резистентности возбудителей ИМП. Особенно остро эта проблема ощущается в России, где многие пациенты предпочитают самолечение, используя для этого случайно выбранные антибиотики.

Не стоит забывать о способности многих бактерий образовывать биопленки, что выявлено сравнительно недавно. За 30 лет изучения биопленок установлено, что резистентность колониальных форм бактерий, находящихся в матриксе пленки, может в 1000 раз превышать аналогичный показатель у планктонных форм. К сожалению, универсального метода, который позволил бы эффективно и безопасно разрушать биопленки *in vivo*, до сих пор не существует.

В свете перечисленных проблем профессор Л.А. Синякова сформулировала стоящие перед современной урологией задачи:

- унификация подходов к диагностике, лечению и профилактике РИНМП;
- ограничение применения антибиотиков (строгое следование терапевтическим тактикам и стратегиям, разработанным с применением методов доказательной медицины);
- использование антибактериальных препаратов, эффективных в отношении *E. coli* и способных проникать внутрь биопленок, и лекарственных средств, образующих высокую концентрацию в моче и выпускаемых надежным производителем;
- проведение профилактики не только рецидивов ИМП, но и развития самих РИНМП.

Однако эти задачи являются стратегическими и предполагают участие организаторов здравоохранения. Что касается вопросов практического характера, имеющих непосредственное отношение к повседневной работе практикующего врача, которые в первую очередь интересовали присутствовавших на конференции специалистов, то профессором Л.А. Синяковой был изложен алгоритм обследования пациенток со стойкой дизурией, разработанный специалистами кафедры урологии и хирургической андрологии РМАПО. Он включает сбор анамнеза, проведение общего анализа мочи и посева мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, влагалищный

осмотр, заполнение дневников мочеиспускания, цистоскопию с биопсией, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, матки и придатков и доплерографию сосудов малого таза. Кроме того, согласно результатам последних исследований, в 2011 г. к этому алгоритму добавлены мазки из уретры, влагалища и цервикального канала, обследования на ИППП, иммуноферментный анализ (ИФА) крови с определением IgG и IgM к вирусу герпеса и цитомегаловирусу, а также посев отделяемого из влагалища на микрофлору и чувствительность к антибиотикам с количественным определением лактобактерий. Данный алгоритм позволяет установить верный диагноз и назначить оптимальное лечение.

Лечение РИНМП можно подразделить на этиологическое (антибактериальная терапия) и патогенетическое (коррекция анатомических и гормональных нарушений, лечение ИППП и воспалительных гинекологических заболеваний и т.д.). Особое внимание, по словам профессора Л.А. Синяковой, следует уделять терапии, направленной на восстановление гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря, так называемой внутривезикулярной терапии РИНМП. Она включает в себя инстилляцию раствора гепарина (25 000 ЕД на одну процедуру) в сочетании с анестетиком (2 мл 2% раствора лидокаина), общий объем должен быть доведен до 20 мл; а также гиалуроната натрия (УРО-ГИАЛ) по 50 мл внутривезикулярно 1 раз в неделю, от 4 до 12 инстилляций.

Профессор Л.А. Синякова отметила важность длительных курсов антибактериальной терапии в лечении РИНМП. При выборе препарата необходимо учитывать результаты анализов, при этом он должен обладать бактерицидным действием. Список препаратов выбора, приведенный Л.А. Синяковой, включал фосфомицина трометамол (по 3 г 1 раз в 10 дней в течение трех месяцев), Фурамаг, защищенные пенициллины, цефалоспорины (у детей и беременных). Кроме того, в некоторых случаях целесообразно применение бактериофагов.

Как подчеркнула профессор Л.А. Синякова, Монурал (фосфомицина трометамол) является препаратом выбора не только благодаря его бактерицидному действию, но и ввиду того, что он эффективно подавляет адгезию бактерий к эпителиальным клеткам мочевыводящих путей, то есть влияет на одно из ключевых звеньев патогенеза ИМП.

Для профилактики рецидивов ИМП и удлинения безрецидивного периода докладчик порекомендовала применять лиофилизированный бактериальный лизат штаммов *E. coli* и экстракт клюквы в дозировке 36 мг ПАЦ (Монурель). Монурель препятствует адге-

зии кишечной палочки к эпителию мочевыводящих путей и может применяться в различных клинических ситуациях (табл. 3).

В заключение доклада профессор Л.А. Снякова отметила, что в идеале профилактика цистита должна начинаться не после возникновения заболевания, а еще до развития первого эпизода,

в детстве, с формированием адекватных гигиенических навыков. Если же профилактика оказалась неэффективной и стойкая дизурия все-таки возникла, ни в коем случае нельзя прибегать к эмпирическому назначению системной и внутривезикулярной терапии. Такое лечение должно основываться исключительно на результатах анализов.

Проантоцианидины клюквы — новый класс в профилактике рецидивирующего цистита

А.З. Винаров

Д.м.н., профессор кафедры урологии, заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России

Профессор кафедры урологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова А.З. Винаров, один из ведущих российских урологов, в начале доклада перечислил основные постулаты терапии РИНМП:

- противорецидивное лечение и профилактика ИМП должны начинаться при первичном эпизоде инфекции;
- противорецидивное лечение и профилактика ИМП должны заключаться в адекватной и эффективной антибиотикотерапии;
- при осложненной ИМП антибиотикотерапию целесообразно проводить после ликвидации осложняющего фактора.

Вероятность того, что оптимальный антибиотик не будет подобран сразу, лечение затянется и болезнь перейдет в рецидивирующую форму, достаточно высока. Кроме того, не все факторы, осложняющие течение ИМП, можно ликвидировать на современном этапе развития медицины, а значит, профилактика рецидивов ИМП еще долго будет занимать важное место в практике врача-уролога.

В актуальных клинических рекомендациях Европейской ассоциации урологов приведены 3 способа предотвращения рецидива ИМП: длительный прием низких доз антибиотиков, назначение препарата Уро-Ваксом для иммунопрофилактики и использование экстракта клюквы (*Vaccinium macrocarpon*) из расчета, что в сутки пациент получит не менее 36 мг проантоцианидина А – активного компонента клюквы. Клюква используется в народной медицине как бактерицидное, жаропонижающее и жаждоутоляющее средство, а также при лечении заболеваний мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта и сосудов. Известно, что содержащиеся в клюкве танины способны усиливать действие антибиотиков в несколько раз. Клюквенный сок, как показало исследование, проведенное J. Avorn и соавт. (1994), в котором участвовали 153 пожилые женщины, обладает эффективностью в отношении бактериурии¹.



Невозможность определить, какое именно количество ягод клюквы содержит необходимые пациенту для профилактики рецидивов ИМП 36 мг проантоцианидина А, затрудняет проведение профилактики. Проантоцианидин А ингибирует адгезию различных патогенов предположительно за счет блокирования и разрушения I- и P-фимбрий. Кроме того, проантоцианидин А обладает дозозависимым эффектом и в суточных дозах, существенно меньших, чем 36 мг, существенного влияния на вероятность рецидива ИМП не оказывает.

Проантоцианидин А угнетает способность бактерий к образованию биопленок, что предотвращает формирование резистентных штаммов и снижает риск возникновения рецидивов инфекций.

Эффективность проантоцианидина А в отношении адгезии бактериальных клеток подтверждена многочисленными клиническими исследованиями, в числе которых немало двойных слепых плацебоконтролируемых работ, таких как исследование G. Tempera и соавт. (2010). В нем приняли участие 24 женщины, ■

¹ Avorn J., Monane M., Gurwitz J.H., Glynn R.J., Choodnovskiy I., Lipsitz L.A. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice // JAMA. 1994. Vol. 271. № 10. P. 751–754.

у 12 из которых в анамнезе присутствовали случаи неосложненного цистита в последние 12 месяцев перед началом работы. Те участницы, которые после рандомизации попали в группу эксперимента, получили экстракт клюквы (Монурель), контрольная группа принимала плацебо. На момент начала исследования индекс адгезивности (число бактерий на одну уро-эпителиальную клетку) в обеих группах был примерно одинаков, а после курса лечения в экспериментальной группе данный показатель уменьшился вдвое².

Профессор А.З. Винаров привел данные Кокрановского обзора 2008, 2010 гг., в который были включены 10 исследований (n = 1049), оценивающих эффективность клюквы для профилактики ИМП. Авторы обзора пришли к выводу, что препараты клюквы значительно снижали частоту эпизодов ИМП у женщин по сравнению с плацебо/контролем, в то

время как эффективность данных средств для лечения пожилых мужчин и женщин, а также пациентов, нуждающихся в катетеризации, доказана в исследованиях не была^{3, 4}.

Как отметил профессор А.З. Винаров, препараты клюквы включены в клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, но с одной оговоркой: рекомендованы к применению те средства, которые продемонстрировали достоверную биологическую активность в моче. В частности, эффективность Монуреля была продемонстрирована во многих клинических испытаниях, в том числе тех, которые впоследствии были включены в Кокрановский обзор. Основываясь на данных, полученных в этих работах, можно с уверенностью констатировать, что Монурель, содержащий проантоцианидин А, составляет новый доказанный класс в профилактике рецидивирующего цистита.

Терапия инфекции нижних мочевых путей. Точка зрения клинического фармаколога

В.В. Архипов

Д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России



В своем выступлении, завершившем работу конференции, профессор кафедры клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. В.В. Архипов рассмотрел особенности применения фосфомицина (Монурал) не как клиницист, а как фармаколог. Свое выступление он начал словами: «Здесь много говорилось о количестве больных, теперь давайте поговорим о количестве антибиотиков».

Ситуацию с антибиотикотерапией ИМП сегодня можно назвать патовой: эти заболевания часто реци-

дивируют, и для предотвращения рецидивов пациенты нуждаются в антибиотикотерапии. Но частое применение антибиотиков приводит к росту резистентности микрофлоры, к тому же затратно для пациентов. Исключение, не формирующее этот порочный круг, составляет препарат Монурал, имеющийся в арсенале урологов уже несколько десятков лет. На протяжении этого времени чувствительность микроорганизмов к препарату остается очень высокой, не снижается и эффективность средства.

Следует отметить, что однократный прием Монурала по эффективности сопоставим с семидневным курсом нитрофурантоина или стандартным курсом фторхинолонов вследствие его способности создавать высокие концентрации в моче. Теоретически препарат для лечения ИМП должен проникать в мочу, а не оставаться в крови, но добиться этого удается не всегда: практически все антибиотики, кроме фосфомицина, в той или иной степени связываются с белками плазмы, что уменьшает проникновение молекул лекарства в другие среды организма, в частности в мочу.

Профессор В.В. Архипов упомянул еще один важный аспект антибиотикотерапии ИМП: применяемый для лечения циститов ципрофлоксацин, равно как и другие фторхинолоны, метаболизируется в печени. При этом ингибируется цитохром P450 1A2 (CYP1A2) и замедляется выведение из организма варфарина, теофиллина, верапамила и многих других препаратов.

² *Tempera G., Corsello S., Genovese C., Caruso F.E., Nicolosi D.* Inhibitory activity of cranberry extract on the bacterial adhesiveness in the urine of women: an ex-vivo study // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010. Vol. 23. № 2. P. 611–618.

³ *Jepson R.G., Craig J.C.* Cranberries for preventing urinary tract infections // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008. Issue 1. CD001321.

⁴ *Jepson R.G., Craig J.C., Mihaljevic L.* Cranberries for treating urinary tract infections // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010. CD001322.

Монурель

Превидист

защита от цистита

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

3 эффекта в одной таблетке

Экстракт клюквы 36 мг РАС (проантоцианидины)

Препятствует адгезии кишечной палочки к клеткам уротелия

1. Повреждает синтез фимбрий
2. Деформирует бактериальную клетку

Витамин С

3. Повышает сопротивляемость организма

1 таблетка в день:

- После курса антибактериальной терапии для поддержания достигнутого эффекта
- При часто рецидивирующих инфекциях мочевых путей
- Во время периодов наибольшей подверженности стрессовым ситуациям с возможным развитием инфекций мочевых путей

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Экстракт
КЛЮКВЫ
36 мг РАС
+
Витамин С



ОДИН РАЗ В ДЕНЬ

Zambon
1906

ООО «Замбон Фарма»
119002, Москва, Глазовский пер., д.7, офис 17
Тел.: +7 (495) 933-38-30/32 Факс: +7 (495) 933-38-31
e-mail: zambon@zambon.ru www.zambon.ru

Таблица 4. Концентрация препаратов в моче через 12 часов после приема при терапии инфекций нижних мочевых путей⁵⁻⁷

Препарат	Концентрация, мкг/мл	МПК ₉₀ E. coli, мг/л
Цефиксим	40,5	0,5
Фосфомицин	1006	8
Ципрофлоксацин	47,0	0,25

Важным фармакокинетическим показателем является реальное поступление препарата в мочу. Несмотря на то что МПК фосфомицина в отношении E. coli сравнительно высока, она успешно достигается за счет поступления в мочу большого количества препарата (табл. 4)⁵⁻⁷. Эта особенность фармакокинетики Монурала позволяет предотвращать развитие резистентных штаммов. Немаловажно также, что МПК фосфомицина в моче после однократного приема сохраняется на протяжении 80 и более часов, в то время как концентрация ципрофлоксацина падает ниже МПК менее чем через 12 часов после приема. Это свойство фосфомицина делает возможным лечение НИМП однократным приемом препарата. Курс лечения, представляющий собой единственный прием, позволяет практически полностью решить проблему комплаентности, которая на сегодняшний день является чрезвычайно острой: есть данные, согласно которым при назначении трехдневного курса антибиотикотерапии принимать препарат на третий день будут лишь 44% пациентов. Если же длительность лечения увеличить до 9 дней, курс до конца пройдут лишь 18% больных.

Существуют данные, прямо и косвенно свидетельствующие о бактерицидном действии фосфомицина в отношении бактерий в биопленках. Как известно, для уничтожения микроорганизмов, находящихся в защитном матриксе, требуются концентрации антибиотика в 250–300 раз большие, чем для эрадикации планктонных форм. Как правило, создать такие концентрации действующего вещества без ущерба для здоровья пациента не представляется возможным, однако Монурал является исключением в этом плане.

Отличают фосфомицин от других антибактериальных препаратов и очень низкие цифры резистентности E. coli: на протяжении нескольких десятилетий этот показатель держится на отметке 0,7–1%, в то время как резистентность кишечной палочки к другим препаратам неуклонно растет.

Подводя итоги выступления, профессор В.В. Архипов перечислил и сравнил препараты, которые могут использоваться российскими врачами для лечения НИМП. В первую очередь это нитрофурантоин, сопоставимый по эффективности с ципрофлоксацином и фосфомицином (в урологии должна применяться макрокристаллическая форма препарата,

обеспечивающая медленное высвобождение действующего вещества), и фторхинолоны, характеризующиеся, к сожалению, значительным количеством нежелательных реакций и достаточной высокой устойчивостью E. coli, но обладающие рядом достоинств, например высокой эффективностью после короткого курса лечения. Пивмециллином, хорошо зарекомендовавший себя за рубежом, пока не зарегистрирован в России, а бета-лактамы антибиотиков уступают по эффективности фосфомицину, нередко становятся причиной аллергии и к тому же должны назначаться длительным курсом.

«Фосфомицин безусловно является препаратом выбора для лечения НИМП», – отметил, заканчивая доклад, профессор В.В. Архипов. Высокая эффективность, удобство применения и возможность использования фосфомицина для лечения беременных делают его фактически уникальным инструментом современного уролога.

Закрывая работу конференции, профессор О.Б. Лоран подчеркнул, что диагностика, лечение и профилактика НИМП являются общей задачей врачей различных специальностей, и рассуждать на успешное ее решение можно только при объединении усилий всех специалистов, так или иначе сталкивающихся с проблемой НИМП.

Заключение

Неосложненные инфекции нижних мочевых путей являются одной из наиболее актуальных проблем урологии. Более того, в реальной практике лечением пациентов, обращающихся с жалобами на болезненное учащенное мочеиспускание, приходится заниматься и врачам смежных специальностей. Терапия данной группы заболеваний должна быть комплексной, направленной либо на эрадикацию агента воспаления, либо на удлинение безрецидивного периода. Для решения этих задач показано применение антибактериального препарата Монурал. С целью вторичной профилактики цистита назначается Монурель, созданный на основе проантоцианидинов клюквы, на протяжении веков применяющийся для лечения воспалений мочевыводящих путей. Адекватная антибактериальная терапия в сочетании с профилактическими мероприятиями позволяют отсрочить наступление рецидива заболевания, а в некоторых случаях – полностью избежать его. 

⁵ Bergan T., Mastropaolo G., DiMario F., Naccaroto R. Pharmacokinetics of fosfomycin and influence of cimetidine and metoclopramide in the bioavailability of fosfomycin trometamol // New trend in urinary tract infections: the single-dose therapy / Ed. by H.C. Neu, J.D. Williams. Karger, Basel, 1988. P. 157–166.

⁶ Wagenlehner F.M., Wydra S., Onda H., Kinzig-Schippers M., Sörgel F., Naber K.G. Concentrations in plasma, urinary excretion, and bactericidal activity of linezolid (600 milligrams) versus those of ciprofloxacin (500 milligrams) in healthy volunteers receiving a single oral dose // Antimicrob. Agents. Chemother. 2003. Vol. 47. № 12. P. 3789–3794.

⁷ Рафальский В.В., Довгань Е.В., Деревицкий А.В. Цефиксим: клиническая фармакология и место в терапии инфекций урогенитального тракта // Урология. 2011. № 2. С. 63–66.

**Главное медицинское управление УД Президента Российской Федерации
Календарный план мероприятий непрерывного повышения квалификации
медицинских работников на II полугодие 2012 года**

11 сентября Ежегодная конференция «Современные возможности диагностики и лечения болезней органов пищеварения с позиций доказательной медицины»
Руководитель: профессор **О.Н. Минушкин**, главный гастроэнтеролог Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

12–14 сентября Первый российский мастер-класс «Хирургическое лечение храпа и синдрома обструктивного апноэ сна»
Руководитель: профессор **А.С. Лопатин**, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗиСР РФ
Место проведения: Университетская больница № 1, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗиСР РФ, ул. Большая Пироговская, 6/1

12 октября Ежегодная конференция «Генитальные инфекции и патологии шейки матки»
Руководитель: профессор **В.Н. Прилепская**, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗиСР РФ

7 ноября Ежегодная конференция «Сахарный диабет II типа и метаболический синдром»
Руководитель: профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ЛФ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» МЗиСР РФ

23 ноября Ежегодная конференция «Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций»
Руководители: академик РАН **В.И. Покровский**, главный инфекционист Главного медицинского управления УД Президента РФ, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, профессор **А.В. Девяткин**, главный врач инфекционного корпуса ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента

19 декабря Ежегодная конференция «Диагностика и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проблемы и решения»
Руководители: профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога Главного медицинского управления УД Президента РФ, заведующий кафедрой кардиологии и общей терапии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ; профессор **С.Н. Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗиСР РФ

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»		БИК	044525555
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		Сч. №	30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «__» _____ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Вестник семейной медицины»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС):					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.
Макарова О.М.

Для физических лиц

Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа)
	7723809029 (ИНН получателя платежа)
	№ 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа)
	ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты)
	к/с 30101810400000000555
	БИК 044525555
	Оплата подписки на журнал «Вестник семейной медицины» (6 номеров) (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.
	Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа)
	7723809029 (ИНН получателя платежа)
	№ 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа)
	ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты)
	к/с 30101810400000000555
	БИК 044525555
	Оплата подписки на журнал «Вестник семейной медицины» (6 номеров) (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.
	Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
Кассир	

Синупрет®

Целебная сила растений против затяжного насморка и гайморита

- Устраняет отек и воспаление
- Снимает заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Рекомендован с 2-х летнего возраста

РЕКОМЕНДОВАНО:



BIONORICA®

The *phytoneering* company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19

<http://www.bionorica.ru>

e-mail: bionorica@co.ru

Растительный лекарственный препарат
Рег. уд. П № 014247/01 от 28.03.07
П № 014247/02 от 28.03.07





Бетасерк®

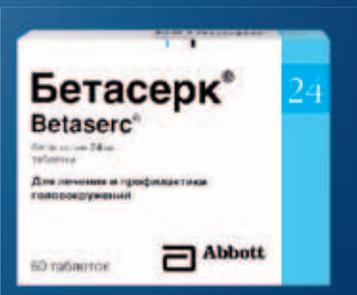
ВЕРТИГОЛИТИК ВЫСШЕЙ ПРОБЫ



24 КАРАТА ЧИСТОЙ ОРИГИНАЛЬНОСТИ

Краткая информация по применению препарата Бетасерк (Betaserk) 24 мг. Регистрационный номер: ЛС-000268. Международное непатентованное название: бетагистин. Фармакологические свойства: агонист H1-гистаминовых рецепторов сосудов внутреннего уха и антагонист H3-гистаминовых рецепторов вестибулярных ядер ЦНС. Показания к применению: Синдром Меньера, характеризующийся следующими основными симптомами: головокружение (сопровождается тошнотой/рвотой); снижение слуха (тугоухость); шум в ушах. Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения (вертиго). Противопоказания: феохромоцитомы; повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Бетасерк не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности. Беременность и период лактации: Беременность. Имеющихся данных о применении бетагистина беременным женщинам недостаточно. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение бетагистина во время беременности допускается, если польза от применения для матери превышает потенциальный риск для плода. Лактация. Неизвестно выделяется ли бетагистин с грудным молоком. Не следует принимать препарат во время грудного вскармливания. Вопрос о назначении лекарственного препарата матери должен решаться только после сопоставления пользы грудного вскармливания с потенциальным риском для грудного ребенка. С осторожностью: пациенты с бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки требуют тщательного наблюдения в период лечения. Способ применения и дозы: внутрь, во время еды. Доза препарата для взрослых составляет 48 мг бетагистина в день. Бетасерк® 24 мг следует принимать по 1 таблетке 2 раза в день. Таблетку можно разделить на две равные части (см. инструкцию по применению). Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от реакции на лечение.

Улучшение иногда наблюдается только через несколько недель лечения. Наилучшие результаты иногда достигаются после нескольких месяцев лечения. Имеются данные о том, что назначение лечения в начале заболевания предотвращает его прогрессирование и/или потерю слуха на более поздних стадиях. Пожилой возраст. Несмотря на ограниченность данных клинических исследований, обширный пострегистрационный опыт предполагает, что коррекция дозы у этой группы пациентов не требуется. Пациенты с почечной/печеночной недостаточностью. Специальные клинические исследования в этой группе пациентов не проводились, однако пострегистрационный опыт дает основания предполагать, что коррекция дозы у данной группы пациентов не требуется. Побочное действие: Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): тошнота и диспепсия. Умеренные расстройства, такие как рвота, желудочно-кишечные боли, вздутие живота. Эти эффекты обычно исчезают после приема препарата одновременно с пищей и после снижения дозы. Со стороны нервной системы: частота (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): головная боль. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: исследования in vivo, направленные на изучение взаимодействия с другими лекарственными препаратами, не проводились. Основываясь на данных in vivo, можно предположить отсутствие ингибирования активности изофермента цитохрома P450 in vivo. Передозировка: Известно несколько случаев передозировки препарата. Полную информацию о передозировке см. в инструкции по применению. Влияние на способность к управлению автомобилем и другими механизмами: Считается, что влияние бетагистина на способность управлять автомобилем и другими механизмами отсутствует или выражена незначительно. Условия отпуска из аптек – по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.



ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, д.16а, стр.1.
Тел.: (495) 258-42-80, факс: (495) 258-42-81
www.abbott-russia.ru

