

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 3 2018

Симпозиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

Коллоквиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

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

Страничка педиатра

- Терапия кашля у детей в амбулаторной практике

Актуальная тема

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

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Лечащий Врач

Март 2018, № 3

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



Новости

News

Симпозиум

Symposium

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

Коллоквиум

Colloquium

Страничка педиатра
Pediatrician's pageАктуальная тема
Topical theme

Alma mater

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

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

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

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

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

Национальный молодежный проект «Моя альтернатива»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Дифференциальный диагноз

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Диагностика

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

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

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

Для определения локализации опухоли применяются:

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

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

Лечение

Радикальным способом лечения феохромоцитомы является хирургическое удаление новообразования.

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

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

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

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

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

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

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература

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

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

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

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

О. Н. Аношенкова**

И. Н. Барбарин***

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

Л. П. Исаенко[#]

Т. А. Князькова^{##}

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

Н. В. Никитина^{####}

Л. Б. Резникова[&]

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

А. Н. Шандин^{&&&}

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

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

*** СПб ГБУЗ ГП № 37, Санкт-Петербург

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

[#] ГБУЗ КДЦ МЗ Хабаровского края, Хабаровск

^{##} ГБУЗ ОКБ, Саратов

^{###} ГБОУ ВО ТюмГМУ, Тюмень

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

[&] Медицинский центр «Гармония», Краснодар

^{&&} ГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ, Владивосток

^{&&&} ООО «Новартис Фарма», Москва

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

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

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

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

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

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

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

Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на анти-

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

Таблица 1

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы исследования

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Исходные демографические характеристики

Таблица 2

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

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

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

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

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

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

Результаты

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