

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ И ИНФОРМАЦИОННО - АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2409-3750

Подписной индекс — 73834 «Российская пресса»
Св-во о рег. СМИ ПИ № ФС77-58577 от 14.07.2014 г.,
выд. Роскомнадзором
Периодичность — один раз в три месяца

Издатель и учредитель журнала:

ООО «Информационно-издательский центр
«Инновации и инвестиции»

Главный редактор:

Е.А. Беляева — доктор медицинских наук (Тула)

Редакционный совет:

председатель:

А.А. Хадарцев — доктор медицинских наук, профессор (Тула)

зам. председателя:

М.В. Белоцерковский — доктор медицинских наук, доцент (Санкт-Петербург)

члены совета:

Л.Г. Агасаров — доктор медицинских наук, профессор (Москва);

Ю.М. Атрощенко — доктор химических наук, профессор (Тула);

Т.Ю. Бабич — доктор медицинских наук, доцент (Симферополь);

В.Д. Бицоев — доктор медицинских наук, профессор (Москва);

С.А. Булгаков — доктор медицинских наук, профессор (Москва);

Б.Г. Валентинов — кандидат биологических наук, доцент (Тула);

Н.Н. Везикова — доктор медицинских наук, профессор

(Петрозаводск);

А.З. Гусейнов — доктор медицинских наук, профессор

(Санкт-Петербург);

М.Э. Дзодзикова — доктор биологических наук, профессор

(Владикавказ);

В.Г. Зилов — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

(Москва);

Л.И. Каменев — кандидат медицинских наук, доцент (Тула);

В.Л. Малыгин — доктор медицинских наук, профессор (Москва);

Э.М. Наумова — доктор биологических наук, профессор (Тула);

И.О. Похоренко — доктор медицинских наук, доцент (Самара);

Т.А. Раскина — доктор медицинских наук, профессор (Кемерово);

Э.Ф. Степанова — доктор фармацевтических наук, профессор

(Пятигорск);

М.А. Филатов — доктор биологических наук, профессор (Сургут);

М.А. Халилов — доктор медицинских наук, профессор (Орел);

А.С. Цогоев — доктор медицинских наук, профессор (Владикавказ);

Н.У. Чамсутдинов — доктор медицинских наук, профессор

(Махачкала)

М.В. Черников — доктор медицинских наук, профессор (Пятигорск);

иностранные члены совета:

M. Taborsky (Чехия)

Weidond Pan (Китай)

Enrico Edinger (Германия)

Корректор: С.Л. Крутоярова

Верстка: Д.В. Панин

Адрес издательства и редакции:

300024, г. Тула, ул. Невская, д. 11

E-mail: innov-invest@yandex.ru

Телефон/факс: (4872) 50-86-06

www.clinmedfarm.i-eu.ru

© ООО «Информационно-издательский центр

«Инновации и инвестиции»

Почтовый адрес: 300024, г. Тула, ул. Невская, д. 11

Подписано в печать 15.11.2020 г. Выход в свет 30.11.2020 г.

Формат А4. Цена договорная. Объем 7,0 п.л. Тираж 500 экз.

Отпечатано в ООО «Аквариус», г. Тула, ул. Октябрьская, д. 81-а.

DOI 10.12737/2409-3750-2020-6-3

Том 6, № 3 — 2020

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

- А. З. Гусейнов
Лактостаз 2
- А. З. Гусейнов
Фиброзно-кистозная мастопатия 19

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Б. М. Бариева
Клиническое наблюдение нелеченной системной красной волчанки с инфекционными осложнениями и фатальным исходом. 33
- Е. С. Панина, Е. А. Беляева
Клиническое наблюдение пациентки с остеопорозом, резистентным к терапии 37

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В. В. Платонов, А. А. Хадарцев, Г. Т. Сухих, В. Е. Франкевич, В. А. Дунаев, М. В. Волочаева, Ф. С. Датиева
Хромато-масс-спектрометрия толуольного экстракта тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L., семейство астровые — *asteraceae*) (сообщение II) 41
- А. А. Хадарцев, Г. Т. Сухих, В. В. Платонов, М. В. Волочаева, В. А. Дунаев, В. Е. Франкевич, Ф. С. Датиева
Хромато-масс-спектрометрия хлороформного экстракта тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L., семейство астровые — *asteraceae*) (сообщение III) 47

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- И. В. Шахатов, Ю. Ю. Мельников, А. В. Смышляев
Сравнительный анализ кадровой структуры врачебных специальностей 53

Статьи рецензируются.

Полная или частичная перепечатка материалов, опубликованных в журнале «Клиническая медицина и фармакология», допускается только с письменного разрешения редакции.

Точка зрения редакции не всегда совпадает с точкой зрения авторов публикуемых статей.

Ответственность за достоверность информации в рекламных объявлениях несут рекламодатели.

ЛАКТОСТАЗ

А. З. ГУСЕЙНОВ^{1,2}¹ Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула² Академия медицинского образования им. Ф. И. Иноземцева, Санкт-Петербург

В лекции представлена подробная информация по проблемам современной диагностики и лечения лактостаза, представляющая интерес для многих врачей, особенно для врачей-специалистов: акушер-гинекологов, хирургов, маммологов, врачей общей практики. Подробно описаны этиология и патогенез, современные методы диагностики и дифференциальной диагностики. Предложена оптимальная тактика терапии, обоснованы и описаны схемы консервативного лечения, рассмотрены вопросы профилактики лактостаза.

Ключевые слова: молочная железа, лактостаз, этиология, патогенез, клиника, диагностика, тактика лечения, консервативное лечение, профилактика.

ВВЕДЕНИЕ

Лактостаз рассматривается как количественное несоответствие между повышенной выработкой молока и его недостаточным оттоком [5].

В литературе остается дискуссионным вопрос о том, имеется ли повышенная выработка молока либо нет [3, 23]. Действительно, в первые дни и недели после родов, в ряде случаев, в молочных железах (МЖ) вырабатывается относительно больше молока, чем это требуется для ребенка и проблема заключается в отсутствии адекватного оттока молока, главным образом из-за недостаточного сосания молока ребенком.

Нормализация грудного вскармливания обычно наступает в течение 7–12 дней, реже 1 мес., когда вырабатываемое молоко количественно соответствует потребности ребенка.

Таким образом, причина застоя молока заключается не в повышенной выработке молока, а прежде всего в уменьшении или затруднении его оттока в силу ряда причин.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Все причины и факторы, приводящие к застою молока, разнообразны и заключаются в застое молока при нарушении оттока молока как на уровне долек, так и протоков МЖ [1].

Лактостаз в разные периоды после родов протекает патогенетически различно. Так, в первые 3–4 дня после родов происходит достаточно быстрое накопление молока в дольках МЖ. Однако недостаточная выработка окситоцина, гипотония, нередко и парез млечных протоков усугубляются отеком тканей МЖ, что, в свою очередь, приводит к дополнительному сдавлению протоков [6].

Также следует отметить роль провоцирующих факторов: плотного и малоразмерного белья у кормящих женщин, сдавливающих МЖ, неправильной техники грудного вскармливания, неудобного положения ребенка по отношению к МЖ и соску, что приводит к затруднению оттока молока из одной или нескольких долек МЖ.

Этиология

Морфофункциональные причины

Среди малоизученных причин застоя молока особого внимания заслуживает уточнение анатомических особенностей МЖ. Особое место занимает состояние дольково-протоковой системы как predisposing фактора, который самостоятельно или в комбинации с другими причинами может привести к развитию лактостаза [5, 24].

Анатомо-физиологические аспекты дольково-протоковой системы в развитии лактостаза.

Макромastia и «удлиненные» молочные железы. Это касается, прежде всего, женщин с большими, либо провисающими МЖ. Ребенок не может полностью освободить от молока млечные протоки, что может привести к формированию очагов застоя молока, а, следовательно, к развитию лактостаза.

Известно, что при лактации не все дольки находятся в равноценном положении, а при макромастии, непропорциональных размерах МЖ периферические дольки изначально находятся в положении «физиологического застоя». Установлено, что чем отдаленнее долька от соска, тем более затруднительным может быть отток молока, несмотря на все усилия ребенка [6, 9].

Анатомия и морфометрия млечных протоков. Морфофункциональные изменения, которые происходят в МЖ во время беременности и лактации, находят свое отражение в ультразвуковой картине при проведении УЗИ.

Во время беременности, а более отчетливо при лактации, выявляются четкие ультразвуковые признаки перестройки дольково-протоковой системы МЖ. В лактирующей МЖ млечные протоки визуализируются в виде линейных и извитых гипоэхогенных трубчатых структур в диаметре более 2 мм, радиально сходящихся от основания МЖ к соску. Нередко на одном срезе визуализируются как поперечные, так и продольные фрагменты разных протоков в виде чередования округлых и вытянутых гипоэхогенных структур [6].

Однако, как при беременности, так и в лактирующих МЖ клинические проявления не всегда коррелируют с ультразвуковыми признаками изменений дольково-протоковой системы. Это несоответствие более отчетливо проявляется при развитии лактостаза в различных вариантах его течения [18].

По данным УЗИ, при грудном вскармливании млечные протоки могут быть слишком узкими, а в случае макромастии и удлинённой формы железы — длинными и/или извилистыми. Ребенку не хватает сил, чтобы обеспечить полноценный отток молока из этих протоков [21].

При сочетании длинных и/или извилистых протоков на фоне густой консистенции молока, характерной для первых 1–3 мес. послеродового периода, заметно затрудняется продвижение молока от долек до соска, что является благоприятной почвой с высокой вероятностью развития лактостаза.

Для уточнения приведенных данных нами изучена УЗ картина МЖ у женщин при развитии лактостаза (1-я — основная группа) и без развития лактостаза (2-я — контрольная группа).

УЗИ МЖ во 2-й контрольной группе кормящих женщин показало, что у 13 (86,7%) женщин отмечается расширение протоков более чем на 3 мм. У остальных 2 (13,3%) пациенток ширина протоков не превышала 2 мм, но у этих пациенток МЖ были малых размеров.

По сравнению с пациентками 2-й контрольной группы, в 1-й группе у 8 (29,6%) женщин млечные протоки в зоне развития лактостаза были сужены — ширина не превышала 2 мм, причем у половины из них протоки имели извилистый ход. У остальных 19 (70,1%) женщин ширина протоков превышала 2 мм и соответствовала УЗ картине лактирующей МЖ в контрольной группе.

Анализ УЗ картины МЖ в 1-й группе пациенток показал, что суженные и извилистые млечные протоки регистрировались преимущественно в зоне застоя молока, т.е. в других относительно «здоровых» отделах МЖ патологическое сужение, либо извилистый ход млечных протоков не регистрировались.

Сопоставление клинической и УЗ картин показало, что застой молока имеет локальный характер. Скорее всего, это обусловлено наличием предшествующих лактостазу изменений в млечных протоках в виде сужения.

У 20 (74,1%) пациенток была отмечена обильная выработка молока — при такой картине развитие застоя молока можно объяснить количественными параметрами: с одной стороны, повышенной выработкой молока, с другой стороны — наличием определенных затруднений в оттоке молока, что в итоге приводит к лактостазу.

Следует также отметить, что выявленные у большинства (70,1%) пациенток расширенные протоки еще не доказывают факт их полноценного функционирования.

Полученные нами данные позволяют утверждать, что фактором, усугубляющим застой молока, скорее всего, является не повышенная выработка молока, а гиподисфункция дольково-протоковой системы, особенно парез млечных протоков, что в конечном итоге в комплексе с другими причинами приводит к лактостазу.

Таким образом, только количественная характеристика по данным УЗИ: показатели длины, ширины и извилистости протоков — являются недостаточными для объективной оценки их функциональной активности.

Разумеется, это упрощенная схема патогенеза, но она позволяет объединить воедино различные звенья единого патологического процесса с учетом данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Роль жировой клетчатки МЖ в развитии лактостаза

Следует учесть также и такой важный фактор, как морфологические особенности и выраженность жировой ткани МЖ.

Полученные некоторыми исследователями доказательства свидетельствуют о том, что на проходимость протоков влияет также состояние паренхимы МЖ — консистенции окружающей жировой клетчатки, проникающей между долями, и соединительнотканного футляра, от которого отходят междольковые перегородки [16].

Есть основания предположить и подтвердить также роль избыточного развития жировой ткани МЖ, особенно неравномерного ее распределения в компрессии млечных протоков извне и развитии гиподисфункции дольково-протоковой системы.

Механическое препятствие в молочных протоках

Весьма популярной является теория так называемой «молочной пробки». Механическими факторами затруднения оттока молока на фоне проводимого грудного вскармливания является

закупорка млечных протоков с формированием «молочной пробки», причем может произойти блокирование как одного, так и нескольких млечных протоков. Такой тип лактостаза у кормящих матерей связывают с одной стороны — с повышенной жирностью молока, с другой — наличием узких протоков [7].

Если следовать логике, то устойчивая закупорка протока МЖ означает механическое прекращение оттока молока и развитие лактостаза.

Как показали наши исследования, если такой тип препятствия и существует, скорее всего, на уровне оттока молока из долек, т.е. долевых протоков. Именно в месте их впадения в магистральные млечные протоки в основном реализуется сочетание двух важных факторов: малого диаметра долевого протока с одной стороны, и более густой консистенции молока — с другой.

Хотя по аналогичному механизму, скорее всего и происходит закупорка магистральных млечных протоков: чем длиннее и извилистее их ход, тем больше вероятность образования «молочной пробки».

Разумеется, этот механизм генезиса механической пробки явно преувеличен и не учитывает участия других факторов — гипофункции и пареза млечных протоков, состояния нервной и иммунной систем организма матери и др.

Роль различных факторов и предрасполагающих условий в генезе данного патологического процесса требуют проведения дополнительных исследований и объективного научного анализа.

По последствиям прогностически негативным является сочетание обтурации и спазма протоков — по сути это означает прогрессирование процесса и является следующей фазой развития лактостаза. Механическое нарушение оттока молока, как основополагающая причина в виде закупорки, дополняется физиологическим нарушением — развитием спазма млечных протоков, либо их гипофункцией и парезом.

По немногочисленным данным литературы, трудно сделать вывод о том, в такой ли последовательности происходят изменения в миоэпителиальных клетках млечных протоков, либо процесс ограничивается только спазмом протоков. В любом случае возникает дисбаланс в полноценном функционировании протоковой системы с нарушением эвакуации молока [23].

Следует подчеркнуть, что финальной стадией нарушения функции протоковой системы является длительный парез вплоть до паралича мышечных клеток млечных протоков.

Особенности сосково-ареолярного комплекса в развитии лактостаза

Специфическое строение соска, в частности плоский сосок, не позволяет ребенку правильно захватывать его и держать правильно. В этом случае нарушается акт сосания и ребенок не в состоянии обеспечить полную эвакуацию молока, МЖ переполняются молоком, что приводит к лактостазу [22].

Неправильная форма соска — препятствует полному захватыванию соска ртом ребенка, ухудшаются условия сосания. Кроме того, ребенок глотает с молоком воздух, что служит источником расстройства желудочно-кишечного тракта.

Трещины и ссадины на соске — создают ряд трудностей и проблем в грудном вскармливании [20]:

- 1) из-за болевого синдрома не удается полноценно проводить грудное вскармливание;
- 2) кровотечение из трещин затрудняет, иногда делает невозможным проведение грудного вскармливания;
- 3) инициирует психологический барьер у матери — вплоть до осознанного отказа от грудного вскармливания.

Гормональные причины

Установлено, что в первые дни после родов в результате слишком быстрого снижения уровня плацентарных стероидов значительно возрастает секреция пролактина и возникает дисфункция МЖ, лежащая в основе патогенеза лактостаза [4].

Пиковый подъем уровня пролактина резко стимулирует лактопоз и накопление молока в альвеолах, в то же время прогестерондефицитное состояние обуславливает отек тканей, что в свою очередь приводит к сдавлению млечных протоков.

Ситуация осложняется отсутствием стимуляции сосково-ареолярной зоны, когда не проводится раннее прикладывание ребенка в первые часы после родов и сцеживание МЖ.

В итоге все перечисленное приводит к недостаточной продукции окситоцина задней долей гипофиза и снижению частоты сокращений миоэпителиоцитов — парезу млечных протоков.

В результате молоко либо не поступает в выводные протоки и остается в альвеолах, а поступившие ранее порции молока в млечные протоки остаются в них без передвижения.

Суммация этих явлений в итоге приводит к лактостазу — отеку, нагрубанию и болезненности МЖ.

Нарушения правил грудного вскармливания как причина лактостаза

Отсутствие раннего прикладывания ребенка в первые часы после родов — в результате отсутствует стимуляция сосково-ареолярной зоны и нарушается отток молока.

Отсутствие сцеживания в первые часы и сутки после родов — сцеживание МЖ до первого кормления равным образом направлено на запуск механизма стимуляции, как выработки молока, так и его оттока.

Неправильное кормление — характеризуется тем, что ребенок не полностью захватывает сосок (рис. 1).

Неправильное прикладывание ребенка к груди, когда не все дольки МЖ находятся в равном «физиологическом положении», повышается вероятность передавливания млечных протоков.

Неправильное прикладывание не позволяет добиться полного оттока молока, ведёт к быстрому развитию не только лактостаза, но и к травмированию соска, появлению трещин и ссадин [19].

Неправильное положение молочной железы во время кормления — возникает из-за неправильной техники грудного вскармливания — методики подачи соска между пальцами («ножницы») при грудном вскармливании, либо МЖ находится в неестественном свободном состоянии.

Такая техника кормления опасна нарушением оттока молока из какой-то одной доли МЖ, что может осложниться застоем молока именно в проблемном участке.

Слишком большие временные промежутки во время грудного вскармливания. В настоящее время рекомендуется кормить ребенка по требованию, с промежутком не более 3 часов, что эффективно предотвращает застой молока.

Отсутствие ночного кормления — создает условия для лактостаза из-за увеличения промежутка времени между кормлениями.

Ночное кормление [10]:

1) обязательно проводят минимум до 6–7 мес.;

2) предотвращает большой перерыв и убирает условия для застоя молока;

3) регулярное, без больших перерывов, кормление стимулирует устойчивую выработку молока;

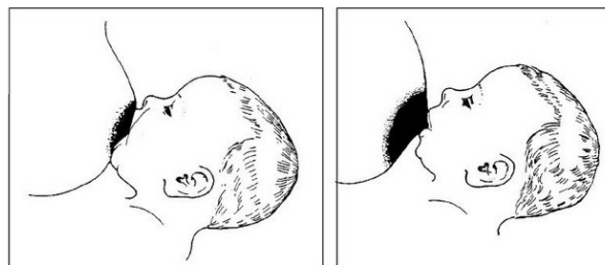
4) ночное молоко по составу гораздо полезнее.

Нерегулярное кормление — это другая крайность кормления по требованию, может сопровождаться застоем молока.

Неполное кормление — приводит к недостаточному опорожнению МЖ из-за бессистемного или слишком частого кормления. Чаще всего это сказывается на застое молока в тех или иных участках МЖ. Если не осуществить сцеживание груди в этой ситуации, то возрастает вероятность развития лактостаза [21].

Другие факторы, способствующие лактостазу

Слабая выраженность сосательной активности ребенка — отражается на меньшей, чем выработано, сосанию и эвакуации молока. В ранние



Правильно

Неправильно

Рис. 1. Правильный и неправильный захват соска

сроки послеродового периода может привести к лактостазу. По механизму прямо пропорциональной зависимости, со временем количество вырабатываемого молока уменьшается. Однако, в дальнейшем это может сказаться на потере веса ребенка. Обычно компенсируется прикормом, если имеются доказательства недостаточного набора веса ребенка [12].

Ношение тесного белья для кормящих, особенно тесного бюстгалтера — не по размеру подобранное белье приводит к механическому сдавлению МЖ, пережимает млечные протоки и может привести к застою молока.

Травмы молочных желез (ушибы, удары в результате падений и т.д.) из-за нарушения микроциркуляции, сдавления млечных протоков в зоне травмы создают условия для формирования застоев молока у кормящей матери.

Переохлаждение молочных желез — из-за неблагоприятного влияния низких температур окружающего воздуха развивается выраженный спазм млечных протоков, что затрудняет отток молока и может привести к застою молока.

Стрессы, переутомление и недосытание — могут привести с одной стороны, к уменьшению выработки молока, а с другой — рефлекторному стазу и недостаточному его оттоку, тем самым способствуя развитию застоя молока.

Тяжелая физическая работа — создает предпосылки для рефлекторного стаза и нарушения оттока молока.

Сон на животе — во время сна происходит сдавление МЖ, что может способствовать запуску патологического процесса из-за рефлекторного стаза молока.

Снижение объема циркулирующей крови (при заболеваниях матери, патологических состояниях) — способствует развитию обезвоживания организма и образованию концентрированного молока.

Роль фиброзно-кистозной мастопатии в развитии лактостаза

О роли фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) в патогенезе лактостаза свидетельствуют данные многих литературных источников. При-

чинно-следственная связь и механизм развития застоя молока при мастопатии обусловлены разрастанием плотной фиброзной ткани, сдавливающей млечные протоки и резко затрудняющей в итоге отток молока [5].

Приведенные данные позволяют утверждать, что наличие ФКМ при грудном вскармливании является отягчающим обстоятельством в развитии лактостаза. Основным морфологическим звеном в патогенезе застоя молока при ФКМ можно считать вовлечение дольково-протоковой системы в патологический процесс, прежде всего за счет изменений соединительной ткани [16].

Доказано, что при ФКМ в МЖ разрастается фиброзная ткань, имеющая очень плотную структуру, которая может сдавливать протоки МЖ, нарушая отток молока при грудном вскармливании [2].

Другой причиной лактостаза при ФКМ, скорее всего, является нарушение оттока молока из-за дисбаланса физиологических механизмов: гипofункции и пареза дольково-протоковой системы.

Нами проведен анализ причин развития лактостаза у 110 женщин с целью уточнения роли ФКМ в этиопатогенезе лактостаза. Так, у 22 (20,0%) пациенток с лактостазом в анамнезе были определенные признаки ФКМ, хотя объективно о своем заболевании знали и наблюдались у врача-специалиста (онколога либо маммолога) только 10 (9,1%) пациенток. Регулярное обследование и лечение у врача-специалиста по поводу ФКМ проходили лишь 4 (40,0%) из них.

На основании проведенных исследований можно считать, что лактостаз является локальной анатомо-физиологической патологией, а не системной, касающейся всех отделов и частей МЖ.

Можно аргументированно предположить, что дело не в анатомическом недоразвитии протоков, хотя это теоретически не исключено, а в приобретенной патологии в процессе развития МЖ, где ведущим этиологическим фактором, несомненно, является ФКМ.

ФКМ в процессе своего развития, с каждым обострением инициирует дополнительное разрастание фиброзной ткани с последующим сужением млечных протоков в отдельно взятом участке. По данным УЗИ, в других отделах МЖ при ФКМ отмечается дуктэктазия с расширением протоков более 2–3 мм.

С другой стороны, млечные протоки, расположенные в зоне фиброзной ткани, независимо от своей ширины, а не только по причине анатомического сужения, не обладают достаточной функциональной активностью. В дальнейшем, с возникновением пареза млечного протока, вероятность развития лактостаза в этих участках резко возрастает.

Патогенез лактостаза

Проведенные нами исследования дополнительно подтверждают известные механизмы патогенеза лактостаза. Увеличенная и уплотненная МЖ в результате застоя молока в свою очередь усиливает компрессию млечных протоков, инициирует прогрессирующее патологическое процесс.

Конечный физиологический «смысл» указанного механизма, скорее всего, направлен на подавление лактации по механизму обратной связи, что в ряде случаев в полном объеме и без последствий и происходит [10].

Однако в клинической практике нередки случаи, когда в силу различных причин с запозданием срабатывает естественный физиологический механизм ингибиции выработки молока, что на первом этапе приводит к лактостазу, а в случае его прогрессирования — к маститу.

Патогенетические механизмы развития лактостаза

По данным проведенных нами клинических исследований, в зависимости от механизма развития следует выделить 2 варианта патогенеза патологического процесса [6].

1. Ранний или «гормональный» вариант.

В первые дни после родов быстрое снижение уровня плацентарных стероидов на фоне резкого повышения секреции пролактина приводит, с одной стороны к накоплению молока, с другой стороны — вызывает отек тканей МЖ и сдавление ее протоков.

Ситуация осложняется отсутствием:

а) стимуляции сосково-ареолярной зоны ранним прикладыванием ребенка в первые часы после родов;

б) сцеживания МЖ, что в итоге отражается в низкой продукции окситоцина и парезе млечных протоков.

В результате недостатка окситоцина молоко застаивается в альвеолах и не поступает в млечные протоки, а поступившее в протоки молоко — задерживается в них. Все эти явления приводят к появлению уплотнения, болезненности на определенном участке МЖ.

2. Поздний или «механический» вариант.

После 1,5–2-х нед. устойчивого грудного вскармливания развитие лактостаза имеет другой механизм, связанный преимущественно с недостаточным оттоком молока.

Основные причины носят «механический» характер, связаны с протоковой системой и включают следующие факторы: узкие, извилистые ходы, либо закупорка, снижение функции мышечных элементов протоков, сдавление протоков извне из-за переполнения долек, отек интерстициальной ткани и др.

При данном механизме развития лактостаза в зависимости от уровня препятствия, в патологический процесс вовлекается не только одна, но и несколько долек МЖ.

Однако не все аспекты данного патогенетического механизма до конца известны. Выявление тонких механизмов лактостаза с уточнением всех составляющих факторов, главное — взаимодействия или недостаточного влияния гормонов, является основой изучения проблемы в будущих исследованиях.

Таким образом, развитие застоя молока обусловлено целым спектром предрасполагающих и способствующих факторов, среди которых главное значение имеют анатомо-физиологические причины. С одной стороны это — сужение и извилистый ход млечных протоков, с другой — гипофункция и парез, что приводят к дискоординации работы дольково-протоковой системы.

Одним из главных факторов в развитии патологического процесса является ФКМ, которая приводит к морфофункциональному сужению, нарушению хода млечных протоков, отдельной или сочетанной физиологической гипофункции их вплоть до пареза.

Появившиеся первые участки застоя молока, отек МЖ в свою очередь усиливают извне компрессию протоков и затрудняют отток молока, приводя к клинически выраженному патологическому процессу — лактостазу, разрешение которого требует учета всех приведенных клинико-морфологических данных с проведением комплекса лечебных мероприятий.

КЛИНИКА

Лактостаз, как патологический процесс, проявляется предвестниками, ранними и поздними клиническими признаками [2].

Первые клинические признаки лактостаза манифестируются всего через 1–2 часа после эпизода нарушения оттока молока [13].

В начальном периоде развития лактостаза самочувствие стабильное, температура тела остается в норме, кожа МЖ обычного цвета, не гиперемирована.

К предвестникам лактостаза можно отнести дискомфорт в той или иной части МЖ перед кормлением, который не проходит после грудного вскармливания. Чувство дискомфорта может быть локальным и диффузным.

По мере нарастания застоя молока возникает чувство тяжести, распирающего в проблемной зоне, которые относятся к ранним признакам лактостаза.

При прогрессирующем галактостазе к уже имеющимся клиническим признакам присоединяются такие, как ощущение жара и локальная гиперемия, повышение температуры тела до субфебрильных, редко фебрильных цифр.

К *классическим признакам лактостаза* относятся симптомы:

- наличие в МЖ уплотнения,
- чувство тяжести, распирающего, жжения в МЖ,
- болевой синдром.

Уплотнение молочной железы

Из всех признаков лактостаза в подробной характеристике нуждается один из главных симптомов лактостаза — уплотнение в МЖ [17].

Если застой молока сразу не устраняется, в зоне застоя МЖ, практически сразу возникает болезненное уплотнение.

Размеры уплотнений колеблются от небольших (1–2 см) до значительных (7–10 и более см).

Количественно может быть одно, или несколько очагов уплотнения, при слиянии одиночных уплотнений застой молока приобретает диффузный характер.

Чаще всего вовлекаются в процесс с формированием уплотнения доли МЖ, расположенные по периферии и в нижне-наружной её части.

Чувство тяжести

Чувство тяжести обычно регистрируется в начале застоя молока, с прогрессированием процесса появляются чувство распирающего и жжения, т. е. по данным признакам можно судить о динамике процесса [20].

Болевой синдром

Если в начале застойных явлений боли незначительные и, как правило, после кормления сразу прекращаются, то с прогрессированием патологического процесса интенсивность боли нарастает, и после кормления при выраженном процессе они либо незначительно стихают, либо сохраняются без динамики на прежнем уровне до очередного кормления [21].

Таким образом, выраженный болевой синдром, не стихающий после грудного вскармливания, лечебных мероприятий, требует проведения тщательной дифференциальной диагностики с лактационным маститом.

Гипертермия

Повышение температуры тела до фебрильных цифр относится к поздним признакам лактостаза [14].

При лактостазе гипертермия обычно запаздывает и возникает не сразу с появлением уплотнения,

а спустя минимум 6–10 часов. Температура при лактостазе редко превышает 38°C, как правило, быстро спадает по мере ликвидации явлений застоя.

Следует подчеркнуть, что причина высокой температуры при лактостазе не в развитии мастита, как ошибочно трактуют в большинстве случаев на практике, а в резорбции застойного молока и, соответственно, физиологической реакции организма на процесс.

Конечно, перед пациенткой и врачами-клиницистами остро стоит главный и непростой вопрос — не является ли гипертермия признаком развития лактационного мастита, и что необходимо предпринять в плане проведения дифференциальной диагностики между выраженным лактостазом и маститом.

Гиперемия кожи

Появление гиперемии кожи над уплотнением также принадлежит к поздним клиническим проявлениям лактостаза [7].

В клинической практике появление гиперемии кожи многими врачами нередко трактуется как признак развития лактационного мастита [16, 21]. По данной причине при появлении гиперемии кожи в области застоя вызывают сложности дифференциально-диагностического характера между лактостазом и маститом.

Комментируя подобную, нередко встречающуюся картину, отметим, что в большинстве случаев в клинической практике подобная гиперемия рассматривается не как манифестация воспалительного процесса в МЖ, а как результат травматизации кожи в результате грубого и неправильного сцеживания молока.

Следует подчеркнуть, что и при правильно проводимых мероприятиях в рамках борьбы с лактостазом возможна гиперемия кожи над уплотнением, однако такое изменение цвета кожи не слишком выражено, носит локальный характер, не имеет склонности к распространению, не сопровождается выраженным жжением и зудом.

Главный диагностический тест при проведении дифференциальной диагностики по поводу локальной гиперемии — по мере уменьшения застойных явлений гиперемия быстро проходит, а по продолжительности времени редко превышает 24 часа [7].

Разумеется, некупированный лактостаз более 2–х дней от начала застоя, с выраженным болевым синдромом, особенно на фоне повышенной температуры и гиперемии кожи, требует особого внимания и проведения полного комплекса инструментальных, лабораторных диагностических мероприятий для исключения лактационного мастита.

С этой целью следует проводить в динамике УЗИ МЖ, к проведению которого нет противопоказаний, и при необходимости, прибегнуть к инвазивному методу — аспирационной пункционной биопсии уплотнения МЖ, как последней мере дифференциальной диагностики.

ДИАГНОСТИКА

Для установления диагноза лактостаза необходимо использование как клинических, так и инструментально-лабораторных методов исследования [1].

При клиническом исследовании отмечается очаговое либо диффузное уплотнение МЖ. Визуально нередко отмечается увеличение объема МЖ, пальпируются одно либо несколько болезненных уплотнений размерами от 2х3 см до 11х12 см, реже до 14х15 см.

При местном осмотре пальпаторно кожа горячая на ощупь, реже отмечается очаговая, либо разлитая гиперемия, менее выраженная, чем при мастите.

В проводимых нами клинических исследованиях, легкая гиперемия кожи нами отмечалась у половины (53,8%) женщин, повышение температуры до 37,5 °С — у 48,7%, до 38,0 °С — у 20,5% пациенток.

Следует отметить, что при лактации нельзя измерять температуру в подмышечной области, особенно на стороне поражения, так как в этой зоне температура у кормящих женщин выше на 1–1,5 °С даже без лактостаза. С этой целью температуру тела лучше измерять в локтевом сгибе или в других участках тела.

Увеличение регионарных лимфатических узлов более 1 см нами отмечено у 33% пациентов. Кроме того, у каждой второй женщины при пальпации отмечалась незначительная болезненность лимфоузлов.

Ценную информацию дает выполнение УЗИ МЖ, которое позволяет регистрировать все признаки застоя молока, с инфильтрацией тканей, застоем молока в дольках и протоках МЖ с их расширением до 3–4 мм [4].

По данным УЗИ МЖ можно достаточно аргументированно исключить или подтвердить острый лактационный гнойный мастит [11, 18].

Следует отметить, что при УЗИ на участке застоя молока регистрируется уплотнение, млечные протоки вокруг участка уплотнения в большинстве случаев расширены, в зоне инфильтрации — наоборот, сужены, скорее всего, за счет инфильтрации [18].

УЗИ позволяет также оценить состояние регионарных лимфоузлов — размеры, структуру, воспалительный компонент.

Дифференциальная диагностика лактостаза и мастита

Лактостаз	Мастит
Острое начало в течение нескольких часов после неполного опорожнения МЖ	Развивается на 3–4 сутки предшествующего лактостаза
Температура чаще субфебрильная, редко достигает фебрильных цифр	Температура — фебрильная, при развитии мастита — гектическая
Боль, чувство тяжести не выражены, после кормления и сцеживания уменьшается	Боль, чувство тяжести выражены, нарастают, после кормления и сцеживания не уменьшаются
Гиперемия кожи и гипертермия локальная, не выражены, после кормления и сцеживания выраженность уменьшается	Гиперемия кожи и гипертермия распространенные, выражены, после кормления и сцеживания выраженность не уменьшается
Болезненное сцеживание МЖ, по мере эвакуации молока болезненность уменьшается	Из-за резкой болезненности сцеживание МЖ невозможно

Проведенные нами исследования показали, что лабораторные показатели при лактостазе, как правило, малоинформативны.

В общем анализе крови нами отмечался небольшой лейкоцитоз (до $11,8 \times 10^9/\text{л}$) у каждой третьей (33,3%) пациентки, который быстро нормализовался в течение 2–3 дней по мере разрешения застоя молока.

В биохимических показателях крови чаще отсутствуют какие-либо значимые отклонения.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика лактостаза и лактационного мастита представляет довольно сложную и трудную задачу [24].

Если при лактостазе температура тела, как правило, имеет субфебрильные цифры, то при мастите характеризуется быстро достигает фебрильных цифр.

Учитывают ряд клинических особенностей. Так, лактостаз развивается преимущественно у первородящих, при наличии нарушений правил грудного вскармливания, отказе от сцеживания молока при первых признаках его застоя.

Нередко этому предшествует отсутствие раннего прикладывания ребенка к груди для стимулирования лактопоза у матери.

Лактационный мастит развивается на фоне предшествующего выраженного лактостаза или у нерегулярно кормящих женщин, в основном, в первые 2–6 нед послеродового периода.

При мастите кормление грудью и сцеживание становятся практически невозможными из-за резкой болезненности.

При лактостазе — кормление грудью и сцеживание возможны, а по мере убывания молока болезненность постепенно уменьшается.

При лактостазе гиперемия кожи и местное повышение температуры кожи не выражены, после

кормления и сцеживания выраженность их заметно уменьшается.

В то время как, при мастите гиперемия кожи и гипертермия распространенные, выраженные, после кормления и сцеживания симптоматика практически не уменьшается.

При лактостазе отмечается болезненное сцеживание МЖ, однако после сцеживания и хорошей эвакуации молока болезненность практически исчезает.

Наоборот, при мастите из-за резкой болезненности сцеживание МЖ становится невозможным (табл. 1).

При любых проявлениях лактостаза, независимо от сроков возникновения, обязательно проводят УЗИ МЖ в динамике.

При выраженном лактостазе продолжительностью более 1,5–2 суток, при некупирующемся его течении, невозможности исключения мастита возникает необходимость в аспирационной пункционной биопсии под контролем УЗИ МЖ.

Получение гноя, мутной жидкости свидетельствует о лактационном мастите и необходимости проведения оперативного вмешательства.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия лактостаза — комплексная и включает в себя реализацию разноплановых мероприятий — изменение режима и кратности кормления, проведение физиотерапевтических процедур, определенных манипуляций, консервативной терапии с назначением фармакологических средств [4, 15].

В настоящее время нет необходимости в ограничении питьевого режима при лактостазе, а рекомендации в этом плане не имеют доказательной базы [20].

Режим и методика грудного вскармливания при лактостазе

Комплексная терапия лактостаза начинается с изменения методики грудного вскармливания [8, 14].

Во-первых, следует отказаться на время от попеременного кормления грудью (одно кормление — одна грудь), и перейти на кормление, когда за одно кормление задействованы обе МЖ (одно кормление — две груди). Причем кормление начинают с проблемной МЖ.

Во-вторых, изменить интервал между кормлениями и перейти на частое кормление через каждые 1,5–2 часа.

Обязательными в лечении лактостаза являются ночные кормления, даже если самочувствие кормящей матери удовлетворительное, а ребенок спокойно обходится без ночного кормления [9, 12].

При эффективном разрешении лактостаза возможно возвращение к обычной методике кормления.

Изменение позы ребенка и матери во время кормления при лактостазе

При лактостазе рекомендуются к использованию позы, способствующие эвакуации молока из застойных участков МЖ [10, 17].

В случаях застоя молока эффективным оказывается кормление из-под руки. Дело в том, что при сосании ребенок лучше освобождает от молока те доли МЖ, на которые приходится давление его нижней челюсти.

У женщин, которые используют разные позы при грудном вскармливании, лактостаз случается реже.

При любой технике, перед самым кормлением целесообразно применить легкий массаж и начинать кормить ребенка с проблемной МЖ — ребенок с большей вероятностью сможет справиться с застоем молока.

Роль, методика и техника сцеживания

Наши исследования показали, что при всех методах борьбы с лактостазом, включая, в том числе и применение фармакологических препаратов, сцеживание остается важным звеном борьбы и при лактостазе должно проводиться строго по показаниям, аккуратно, технически правильно.

Ручной метод сцеживания наиболее эффективен в лечении и профилактике лактостаза [13].

Перед процедурой необходимо тщательно вымыть руки и удобно сесть или встать, расположив чашку возле МЖ. Молоко сцеживают легкими скользящими движениями I и II пальцев кисти

по направлению от периферии МЖ к центру ареолы поочередно из всех ее отделов. Особое внимание следует уделять сцеживанию молока из наружных участков МЖ, где наиболее часто возникает застой молока [2, 7].

Этот этап необходимо чередовать со сцеживанием молока из молочных синусов. Для этого большой палец кладется на ареолу над соском, а указательный — под соском, напротив большого. Затем, нажимая большим и указательным пальцами внутрь в направлении грудной клетки, молоко сцеживают в специальную посуду.

Практическое значение имеет вопрос о количестве сцеживаемого молока и предполагаемом остатке молока в лактирующих МЖ после сцеживания.

При неправильном сцеживании возможно формирование патологического порочного круга — чем тщательнее сцеживание, тем больше изменяется лактация по типу обратно-пропорциональной зависимости.

С этой целью при лактостазе сцеживание до «последней капли», не только недостижимо, но и вредно, и, по этой причине, необходимо проводить сцеживание до чувства комфорта.

Правила сцеживания при лактостазе

Основное условие — сцеживание при лактостазе следует проводить только после грудного вскармливания, а не наоборот [12].

Следует обхватить МЖ с уплотнением одной рукой так, чтобы она лежала на ладони, большой палец сверху, остальные поддерживают и приподнимают её. В таком положении выпрямляются млечные протоки в застойных областях.

При этом молоко будет оттекать безболезненно, сосок не будет травмироваться. Одновременно другой свободной рукой проводится массаж области уплотнения в направлении от периферии к центру МЖ, освобождая её от молока.

Чтобы не травмировать кожу МЖ, сцеживание при лактостазе проводят не кончиками пальцев, а их ладонной поверхностью.

При наличии гиперемии кожи до сцеживания кожу следует предварительно обработать защитной мазью на основе ланолина, подложить мягкое тонкое полотенце или салфетку в виде прокладки, чтобы не было прямого контакта пальцев с кожей МЖ. Только после этого приступают к бережному сцеживанию МЖ от периферии к центру, по часовой стрелке (можно и наоборот), переставляя пальцы на 1–2 см по методике «игры на пианино».

Облегчает сцеживание прием таблетки но-шпы и теплая грелка за 20–30 мин. до кормления, и сцеживание после кормления ребенка.

Более эффективно эти мероприятия можно проводить под тёплым душем.

Применение молокоотсоса

В большинстве случаев ручное сцеживание дополняют аппаратным с применением молокоотсоса. Допустимо использование молокоотсоса перед ручным сцеживанием [9].

На практике используют различные виды молокоотсосов: электронные, электрические и ручные.

По данным ряда авторов, молокоотсос может полностью заменить ручное сцеживание. Однако молокоотсос не решает все проблемы лактостаза и только дополняет ручное сцеживание [20].

Главным преимуществом молокоотсоса является обеспечение адекватного сцеживания не только благодаря созданию отрицательного давления, но и за счет массажа МЖ.

Применение молокоотсоса на раннем этапе формирования трещины соска обеспечивает адекватное сцеживание даже тогда, когда грудное вскармливание затруднено или невозможно. При этом процесс лактации не нарушается, ребенок продолжает получать материнское молоко. Использование молокоотсоса в такой ситуации предупреждает травматизацию ареолы, неизбежную при сосании, и создает условия для скорейшего заживления трещины без ущерба для лактации.

При развернутой клинической картине гнойного мастита молокоотсос можно использовать в дополнение к ручному сцеживанию до и после операции.

С целью повышения эффективности применения молокоотсоса, как и ручного сцеживания, необходимо провести мягкий и нежный массаж проблемных участков молочной железы, тепловые процедуры.

Массаж молочных желез

Практическое значение имеет соблюдение методики массажа МЖ — все движения должны быть мягкими, плавными, по направлению от основания МЖ к соскам.

Установлено, что сильное сдавливание МЖ при грубом сцеживании может привести не только к травматизации дольково-протоковой системы, но и окружающих мягких тканей, кожи МЖ и в сочетании с другими неблагоприятными факторами может осложниться развитием лактационного мастита [8, 24].

Тепловые и холодные процедуры

Для усиления эффекта в комплексной терапии лактостаза используется известная методика чере-

дования тепловых и холодных аппликаций на МЖ в определенной последовательности [16].

Перед кормлением и, соответственно, сцеживанием рекомендуется принимать теплый душ, либо прикладывать на МЖ на 15–20 мин влажные теплые салфетки. Тепло активизирует деятельность миоэпителиоцитов, уменьшает спазм млечных протоков и способствует улучшению оттока молока.

После кормления, наоборот, следует использовать холодные аппликации на 10–15 мин. Механизм действия холодных процедур принципиально другой и направлен на снижение выработки молока.

Мази и компрессы при лактостазе

Цель использования мазей и компрессов заключается в уменьшении спазма млечных протоков, отека МЖ и активизации оттока молока [8].

Любая используемая мазь при лактостазе должна отвечать двум требованиям: уменьшить явления застоя и не быть токсичной, так как компоненты мази способны всасываться трансдермально и попадать в грудное молоко [21].

Кроме того, мази с резким запахом могут стать причиной отказа ребенка от грудного вскармливания.

Траумель С — наиболее часто употребляемая мазь при лактостазе. Гомеопатический безопасный препарат, способен ликвидировать отек, уменьшить гиперемию кожи,

Траумель не имеет резкого запаха, безопасна для матери и ребенка.

Препарат рекомендуется наносить на кожу МЖ каждый раз после кормления и сцеживания, однако перед вскармливанием следует смыть теплой водой.

Малавит. В виде мази малавит используют в промежутках между кормлениями. Наносят тонким слоем на кожу МЖ в области застоя, оптимально — после сцеживания молока.

Мазь эффективно снижает отек МЖ, уменьшает явления дерматита.

Препарат безопасен для матери и для ребенка, однако перед кормлением рекомендуется смывать его теплой водой.

Сульфат магnezия. Продолжительное время его используют для компрессов, так как хорошо снимает отек тканей. Перед кормлением кожу МЖ достаточно просто ополоснуть теплой водой.

Пропитанную раствором сульфата магnezия марлю прикладывают на МЖ между кормлениями, оптимально — после сцеживания.

Препарат не имеет запаха, безопасен для матери и ребенка.

Таблица 2

Лечение клинически выраженного лактостаза

Схема I	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Препарат бромокриптин по 2,5 мг 2 раза в сут в течение 3 дней ◇ Бережное сцеживание МЖ через 2 часа после начала приема препарата в течение 2–3 дней ◇ Грудное вскармливание — через 1 час
Схема II	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Накожные аппликации 2,5 г 1% прожестожель геля 1 раз в день в течение 3 дней ◇ Сцеживание МЖ — через 15–20 мин после аппликации ◇ Грудное вскармливание — через 1 час
Схема III	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Препарат достинекс по ½ табл. (0,25 мг) 1 раз в день в течение 2 дней ◇ Грудное вскармливание — через 1 час

Ультразвуковая терапия при лактостазе

Для купирования лактостаза применяются различные способы физио-терапевтического лечения, среди которых наиболее распространенным является ультразвуковой метод [8, 19].

С терапевтической целью обычно назначается 3–4 процедуры. Датчиком ультразвукового аппарата для физиотерапии проводится массаж МЖ над уплотнением, после чего рекомендуется сразу сцедить молоко. Как правило, эвакуация молока происходит достаточно легко.

Сцеженным молоком не рекомендуется кормить ребенка, для этого предлагают перед началом лечения накормить ребенка.

Таким образом, после каждой процедуры физиотерапии обязательно проводят сцеживание молока.

Физиотерапевтическое лечение может в перспективе привести к снижению объема вырабатываемого молока. Чем больше проводится сеансов физиотерапевтического лечения, тем выше вероятность снижения выработки молока, а в ряде случаев — и полного подавления лактации.

Медикаментозные средства в лечении лактостаза**Медикаментозная ингибция секреции молока**

Если вышеперечисленные методы малоэффективны в борьбе с лактостазом, то в комплекс лечения подключают лекарственные препараты, обладающие ингибирующим молоко действием.

Сравнительное изучение фармакологического действия лактоингибирующих средств при лактостазе показало, что клинический эффект их применения разный и, главное, имеется отличие в скорости достижения результата [8, 11].

В проведении комплекса лечебно-профилактических мероприятий при лактостазе, особенно с назначением фармакологических препаратов, необходимо учитывать многообразие причин, сроки развития и особенности течения лактостаза.

Для лечения выраженного лактостаза используют ингибиторы синтеза пролактина, позволяющие ликвидировать гормональный дисбаланс и снизить гиперпролактинемия у кормящей

матери. Медикаментозное снижение лактации позволяет эффективно проводить сцеживание молока [24].

По результатам проведенных исследований, нами предлагается к использованию три патогенетически обоснованные схемы лечения лактостаза, направленные на уменьшение секреции молока, с одной стороны, и улучшение его оттока — с другой (табл. 2).

В первой схеме, как представлено в табл. 2, нами применялся препарат бромокриптин, ингибирующий синтез пролактина — гормона передней долей гипофиза.

Бромокриптин назначали по 1 табл. по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней.

На фоне ликвидации гормонального дисбаланса уже через 1,5–2 дня происходило постепенное уменьшение размеров и выраженности нагрубания МЖ и создавались условия для сцеживания и кормления ребенка.

Клинический эффект от приема бромокриптина объясняется механизмом возникновения лактостаза — относительно повышенной выработкой молока при недостаточном его выведении.

Цель назначения бромокриптина в таких случаях — борьба не с гиперпролактинемией, которая в принципе соответствует физиологической норме, а дозированное снижение уровня пролактина до определенных цифр, что автоматически влечет за собой уменьшение выработки молока, и, соответственно, переводит механизм выработки и эвакуации молока в количественное соответствие.

Как показали наши исследования, на полное устранение дисбаланса механизма регуляции необходимо не менее 6 дней, хотя в использовании лекарственной регуляции бромокриптином более 3-х дней, как правило, нет необходимости.

Во второй схеме использовался прожестожель, который в последнее десятилетие постепенно входит в комплекс терапии лактостаза.

По данным некоторых авторов, после нанесения 1% прожестожеля на кожу МЖ уже через 15–20 мин отмечается уменьшение болей и нагрубания

МЖ. Это позволяет начать проводить мягкое сцеживание, а практически через один час — начать грудное вскармливание [1, 11].

Опасность попадания препарата в организм ребенка отсутствует, так как прожестожель в основной массе попадает в кровеносное русло из ткани МЖ в течение 1 часа в минимальной дозировке.

Однако, полученные нами данные не позволяют подтвердить быстрый эффект прожестожеля, указанный в ряде литературных источников [1].

После однократного нанесения 2,5 г геля на кожу МЖ клинический эффект нами отмечался не ранее чем через 45–60 мин, когда наступало уменьшение интенсивности болей и нагрубания МЖ. Возможность грудного вскармливания и приложения ребенка к груди появлялась не ранее, чем через 1–1,5 часа.

На приведенную клиническую ситуацию, скорее всего, влияют и другие, малоизученные патогенетические факторы.

Разумеется, эффективность от монотерапии 1% прожестожелем не может быть высокой, когда как аппликация препарата с дополнительным проведением стимуляции сосково-ареолярной зоны, частым прикладыванием ребенка, сцеживанием молока позволяет достаточно результативно бороться с лактостазом.

В третьей схеме нами использовался современный препарат достинекс, с ингибирующим синтез пролактина механизмом действия.

Достинекс в клинической практике назначали по 0,25 мг 1 раз в сутки в течение двух дней. Со снижением уровня гиперпролактинемии наступал клинический эффект — уменьшались размеры и плотность застойных участков, болевой синдром и появлялись условия для сцеживания и кормления ребенка.

Ряд авторов указывает на полное прекращение выработки молока при использовании достинекса в малых дозах, предназначенных с целью снижения лактации [24].

Однако в проведенных нами исследованиях, полное подавление лактации от низких доз достинекса не регистрировали.

Применение окситоцина при лактостазе

В настоящее время в клинической практике в схеме лечения лактостаза по-прежнему находит применение окситоцин [13].

По механизму действия, он не только вызывает сокращение матки роженицы, но и стимулирует лакторею, т.е. обладает двойным действием. Фармакологическое действие окситоцина на МЖ заключается в стимуляции миоэпителиоцитов млечных протоков и оттока молока [8].

На практике при развитии лактостаза вне стационара в домашних условиях в парентеральном применении окситоцина обычно необходимости нет. В основном препарат назначают сублингвально или интраназально в дозировке по 2–3 капли за 30 мин до каждого кормления.

В редких случаях проводится однократно внутримышечное введение окситоцина в дозировке 0,2–0,3 мл.

В сочетании с другими препаратами и процедурами окситоцин заметно стимулирует перистальтику млечных протоков и улучшает отток молока.

Независимо от пути введения, окситоцин считается безопасным для ребенка.

Применение антибиотиков при лактостазе

Назначение антибактериальных препаратов является дискуссионным вопросом в лечении лактостаза. Обоснованием к назначению антибиотиков является повышенная угроза развития острого гнойного мастита, особенно при комплексе симптомов с гипертермией, гиперемией кожи и др. [2, 3].

Известно, что гипертермия при лактостазе связана с резорбцией застойного молока, и сразу снижается, как только явления застоя молока уменьшаются.

По мнению ряда авторов, на период приема антибиотиков грудное вскармливание должно быть временно отменено: следует регулярно сцеживать молоко, а ребенка на время перевести на искусственное вскармливание. Однако, после проведения курса антибиотикотерапии, разрешения проблем лактостаза, можно возобновить традиционное грудное вскармливание [19, 23].

С нашей точки зрения, возможно продолжить грудное вскармливание на фоне проводимой антибактериальной терапии, особенно при использовании таких препаратов как амоксилав, вильпрафен солидаб.

Применение парацетамола и других НПВС при лактостазе, особенно при выраженном болевом синдроме, не противопоказано, для ребенка безопасно и на грудное вскармливание практически не влияют.

Оптимальные схемы комбинированной медикаментозной ингибиции лактации

Изучены и рекомендуются к применению наиболее действенные по клиническому эффекту комбинированные схемы препаратов.

1. Бромокриптин + прожестожель

Такая комбинация препаратов дает возможность выровнять гормональный дисбаланс относительно медленно. Это видно по скорости наступления эффекта — в основном на 3-и сутки применения фармакопрепаратов, когда отмечается постепенное

уменьшение участков нагрубания МЖ, что создает определенные условия для более активного приложения ребенка к груди и комфортного сцеживания молока.

Максимальное действие препаратов начинается не ранее чем через 1–1,5 суток и продолжается до 4–5 суток, когда объективно появлялись признаки рассасывания плотных участков застоя молока.

2. Достинекс + окситоцин

При сочетанном применении достинекса с окситоцином регистрируется выраженный и быстрый эффект уже в течение 1-х суток применения, а явления уплотнения и инфильтрации ликвидируются в течение 2–2,5 суток.

Такой выраженный эффект объясняется медикаментозным воздействием на два ведущих патогенетических механизма лактостаза: быстрая и эффективная ингибиция лактации достинексом, при параллельной стимуляции лактореи окситоцином.

Эффект окситоцина по снижению застойных явлений объясняется, прежде всего, механизмом стимулирующего действия препарата на миоэпителиальные клетки ацинусов и протоковой системы МЖ, что проявляется быстрой и действенной эвакуацией застойного молока.

Важным в применении окситоцина является тот факт, что препарат не влияет на уровень пролактина, соответственно, не подавляет выработку молока и точкой приложения его являются миоэпителиоциты и стимуляция механизмов выведения молока.

Медикаментозное подавление лактации

При отсутствии ожидаемого эффекта в лечении лактостаза в течение 1,5–2 суток следует проводить дифференциально-диагностические мероприятия для исключения лактационного мастита.

С этой целью в обязательном порядке выполняют повторное УЗИ МЖ, при необходимости — пункционную аспирационную биопсию очага лактостаза.

После исключения лактационного мастита, даже при незначительном эффекте терапии, но с положительной динамикой разрешения патологического процесса консервативные мероприятия продолжают, в том числе и прием лактоингибирующих лекарственных средств.

Если применение комплекса мероприятий в течение 2–4 дней неэффективны, более того имеется высокая вероятность развития мастита, принимается решение о полном подавлении лактации.

Традиционно в клинической практике с целью подавления лактации используются те же препараты, направленные на ингибицию синтеза пролактина, но в повышенной дозировке.

Бромокриптин. Для подавления лактации бромокриптин используется в различных схемах, отличающихся дозировкой и продолжительностью применения препарата:

1) в 1-й день — по 1,25 мг 2 раза (во время еды), затем в течение 14 дней — по 2,5 мг 2 раза в сутки.

2) по 2,5 мг 2–3 раза в сутки в течение 3–5 дней.

Лактация обычно прекращается в течение 3–5 дней лечения.

Достинекс. Из современных препаратов с целью полного подавления лактации применяется достинекс (каберголин) и его аналоги (агалатес, берголак) в дозировке 1 табл. по 0,5 мг 2 раз в день в течение 2-х дней.

Лактация обычно прекращается в течение 1,5–2 суток. При неэффективности указанной дозировки дополнительно назначают 0,5–1 мг препарата, курс лечения — до 3–4-х дней.

Народные средства при лактостазе

Сухое тепло. В народной медицине для стимуляции отхождения молока применяется сухое тепло. Для этого используется теплая грелка, приложенная к МЖ перед кормлением, что повышает тонус млечных протоков и способствует отхождению молока [17].

Капустный лист. При лактостазе капустный лист применяют следующим образом: лист белокочанной капусты, чистый, взятый из центра кочана, отбивается скалкой, пока не даст сок, и прикладывается к застойному участку МЖ.

Эффект сочетанный: снимается болевой синдром, улучшается отток молока.

Медовые лепешки. Широко используется известное средство — медовая лепешка.

При лактостазе можно применять сочетание капустного листа и медовой лепешки, смазывая отбитый капустный лист медом и прикладывая к застойному участку. Такой компресс при лактостазе снимает отек, уменьшает боль, улучшает отток молока.

ПОСЛЕДСТВИЯ ЛАКТОСТАЗА

Указанные выше патогенетические механизмы развития лактостаза, многообразие и последовательность клинико-морфологических изменений на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий отражаются на конечном этапе развития болезни [5].

По результатам патогенеза заболевания, с учетом лечебных мероприятий и их клинического эффекта, выделяют следующие клинические варианты последствий лактостаза.

Клинические варианты последствий лактостаза

1. Полное купирование лактостаза

Это оптимальный результат по эффективности, своевременности и адекватности проводимых мероприятий в лечении лактостаза.

Болевой синдром уменьшается, гиперемия кожи проходит по мере разрешения застоя молока.

Уплотнение постепенно рассасывается в большинстве случаев в течение нескольких дней, иногда рассасывание может растянуться на недели, реже месяцы без всяких клинических манифестаций.

2. Остаточные явления лактостаза

Как выше отмечено, молоко подвергается ре-зорбции — частичному обратному всасыванию, что вызывает в большинстве случаев повышение температуры тела, признаки интоксикации [4].

Однако в процессе проведения лечебных мероприятий, на фоне исчезновения многих клинических симптомов на месте застоя молока, как пальпаторно, так и по данным УЗИ определяется безболезненный очаг уплотнения, который может сохраниться длительное время со слабой динамикой уменьшения.

Пальпаторно очаг проявляется четко очерченным, малоподвижным, болезненным перед менструальным циклом уплотнением.

С клинико-морфологической точки зрения данное уплотнение больше соответствует отключенной от лактационного процесса дольке или, реже, 2–3 рядом расположенным долькам.

При УЗИ МЖ в исследуемой зоне отмечается повышенный фиброз тканей, млечные протоки сужены, либо плохо прослеживаются.

В случае длительного сохранения уплотнения регулярно проводят УЗИ МЖ в динамике для сравнительной оценки структуры и размеров патологического очага, исключения кистозных образований, в том числе галактоцеле.

Принципиальный момент имеет сроки ликвидации уплотнения — застойный очаг рассасывается в течение нескольких недель или даже мес. лактационного периода.

Следует отметить, что подобный вариант лактостаза предопределяется наличием ФКМ — повышенное развитие фиброзной ткани создают предпосылки для формирования и длительной экзистенции очагов уплотнения.

3. Рецидивирующее течение

После уменьшения размеров и незначительного размягчения уплотнения, исчезновения клинических признаков (боль, жжение, дискомфорт) через определенное время (от 1–2 дней до нескольких мес.) возможен рецидив заболевания — повторное появление уплотнения, других клинических признаков в месте первоначального застоя молока [6, 22].

Если очаг уплотнения повторно появляется в иных участках, не связанных с первичным очагом застоя молока, то это расценивается не как рецидив лактостаза, а новый эпизод заболевания.

4. Формирование молочной кисты («галактоцеле»)

В клинической практике в послелактационном периоде в ряде случаев регистрируются случаи образования молочной кисты — «галактоцеле» [5, 16].

Молочная киста в виде плотного образования локализуется в бывшей зоне лактостаза после завершения лактации. Возможно формирование молочной кисты без лактостаза в анамнезе.

Такого рода киста является результатом длительного развития патологического процесса в отключенной от лактации дольке МЖ из-за закупорки долевого протока. Содержимым молочной кисты обычно является свернувшееся молоко.

Чаще всего киста располагается в области сосково-ареолярной зоны.

Пациентки предъявляют жалобы на наличие уплотнения в МЖ лишь при больших размерах (более 2–3 см) кисты.

Пальпаторно определяется образование эластической консистенции, подвижное, безболезненное. Форма уплотнения — овальная или круглая, диаметр — от 2–3 до 6–8 см.

Уточняющую диагностику и лечение галактоцеле осуществляют только после окончания лактации.

Для диагностики, кроме УЗИ МЖ, в послелактационном рекомендуется выполнить рентгеномаммографию.

Для верификации характера кисты обязательно выполняют аспирационную тонкоигольную биопсию. Полученный аспират визуально похож на сливки или сметану, имеет коричневатый или желтый оттенок. Полученный аспират направляют на цитологическое исследование.

Содержимое кисты является отличной средой для размножения бактерий, а потому галактоцеле может осложниться развитием абсцесса или инфильтративного мастита.

В лечении галактоцеле используют малоинвазивный и оперативный методы.

Малоинвазивный способ заключается в пункции и аспирации содержимого толстой специальной иглой. В 90–95% случаев после пункции полностью ликвидируется кистозная полость.

При неэффективности пункционного метода лечения, рецидивирующей кисте, больших размерах образования (более 3 см), толстой стенке — показано оперативное вмешательство. Выполняется секторальная резекция МЖ с удалением кисты со стенкой и частью окружающей ткани

МЖ [5]. Возможен вариант лечения с использованием методики вакуумной аспирационной биопсии.

5. Диффузно-прогрессирующее течение

Оставшееся в МЖ молоко вызывает нарастание давления в протоках и дольках, в процесс вовлекаются окружающие ткани МЖ, с вовлечением новых долек и других протоков, в инфильтрацию и отек включаются новые участки железы, лактостаз прогрессирует и приобретает диффузный характер [7].

6. Развитие мастита

Присоединения воспаления осложняет течение лактостаза — развивается лактационный мастит [3, 22].

Главным фактором в развитии мастита является микробный. К развитию мастита приводит продолжительное и выраженное течение лактостаза, наличие трещин сосков, неэффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий и различное их сочетание [20].

Развитие мастита клинически проявляется усилением болезненности, лихорадкой и возникновением местной гипертермии, на коже МЖ могут появиться красные полосы. В ряде случаев при мастите в молоке отмечается примесь гноя или крови.

Развитие мастита провоцируется переохлаждением (кормление на сквозняке), перегревом (компрессы, горячие ванны), неправильным или недостаточно эффективным лечением лактостаза.

Сроки развития мастита разные, Наиболее опасными в плане развития мастита являются лактостаз длительностью более 2–3-х дней.

Изменения и нарушения лактации при лактостазе

Лактостаз во всех вариантах своего развития, так или иначе затрагивает лактацию. Чем длительнее лактостаз, тем больше вероятность развития осложнений, либо подавления лактации [6, 10].

По отношению к лактостазу следует выделить 3 клинические формы измененной лактации:

1. Полное сохранение лактации после быстрого и успешного купирования патологического процесса.

При лактостазе страдают все составляющие моменты и положения грудного вскармливания. Однако по мере разрешения проблем, особенно после полного устранения лактостаза, кормящая женщина возвращается к полноценному грудному вскармливанию, лактация сохраняется в полном объеме.

2. Частичная ингибиция лактации — снижается выработка молока на уровне дольки, долек, одной или двух МЖ. Если на уровне дольки про-

цесс может протекать, как правило, незаметно, то процесс на более расширенном уровне может привести к снижению лактации в одной или двух МЖ.

3. Полное подавление лактации — может происходить на уровне одной или одновременно двух МЖ и зависит как от выраженности лактостаза, так и проведения лекарственной терапии, или их сочетания.

Другим вариантом патологического развития ситуации при лактостазе может быть устойчивое нарушение оттока молока и длительное повышенное давление в дольково-протоковой системе. Данный патологический процесс протекает с активным участием ингибитора выработки молока, тормозит дальнейшую лактацию и способствует резкому снижению выработки молока, вплоть до полного подавления лактации.

Известно, что гормональная регуляция позволяет провести грудное вскармливание одной МЖ с сохраненной функцией. Возможно подавление лактации в одной МЖ с сохраненным в полном объеме кормлением из другой, это подчеркивают имеющуюся физиологическую автономность МЖ.

Известны случаи грудного вскармливания только одной МЖ без введения дополнительного прикорма за счет компенсаторной гипертрофии МЖ.

ПРОФИЛАКТИКА ЛАКТОСТАЗА

Профилактика лактостаза начинается с обучения будущей матери грудному вскармливанию во время беременности [1].

В настоящее время общепринято грудное вскармливание по требованию, малышу дают грудь в любой момент, когда он её попросит [15].

Необходимо правильное прикладывание к груди, контроль состояния груди и своевременное сцеживание в первые дни после родов, использование мягкого специально предназначенного для кормящих женщин белья.

Рекомендуется заранее приобрести качественный молокоотсос — он должен быть удобным и не травмировать соски.

Боль и трещины препятствуют грудному вскармливанию. Следует заранее приобрести специальные мази и крем по уходу за сосками при кормлении — наиболее применяемые — это бепантен, пурелан 100, Lansinoh НРА. Большое преимущество их заключается в том, что ее не надо смывать перед кормлением, быстро снимает боли в сосках, способствует быстрому заживлению трещин.

Профилактика лактостаза и лактационного мастита (постановление СанПиН, Приказ Минздрава

2012 г. № 572, Mastitis NICEUK 2010, Department WHO 2008, ACOG 2007; ABM 2008).

В основе профилактики развития лактостаза и лактационного мастита лежит:

- раннее прикладывание ребенка к груди с соблюдением техники и правил гигиены;
- грудное вскармливание по требованию;
- совместное пребывание мамы с ребенком;
- наличие защитной пленки на сосках;
- гигиена рук;
- ранняя выписка из родильного дома.

Лучшей профилактикой лактостаза является частое кормление по требованию. При возникновении застоя, следует прикладывать ребенка к груди чаще. Это поможет механически переместить образовавшуюся закупорку млечных протоков и позволит восстановить свободный отток молока [15].

При больших размерах МЖ и провисании груди, для лучшего оттока молока из проблемных зон, нужно чаще менять положение и найти оптимальную позу для кормления.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алексеев, Н. П. Эффект прожестогена на послеродовое нагрубание молочной железы / Н. П. Алексеев, Н. Е. Талалаева // Журнал акушерства и жен. болезней. — 2017. — № 1. — С. 66–71.
2. Алясова, А. В. Заболевания молочной железы. Профилактика и методы лечения / А. В. Алясова. — М.: Центрполиграф, 2016. — 602 с.
3. Богданова, Н. М. Предупреждение внутрибольничной инфекции в родовспомогательных учреждениях при организации грудного вскармливания / Н. М. Богданова // Медицина: теория и практика. — 2019. — Т. 4, № 1. — С. 132–137.
4. Гинекология: национальное руководство / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 1008 с.
5. Гусейнов, А. З. Основы маммологии / А. З. Гусейнов, Д. А. Истомин, Т. А. Гусейнов. — СПб–Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. — 258 с.
6. Гусейнов, А. З. Патогенетические особенности развития и терапии лактостаза в различные периоды грудного вскармливания / А. З. Гусейнов, И. Н. Милькевич, Т. А. Гусейнов // Вест. новых мед. технологий. Электронное издание. — 2014. — № 1. — С. 1–4.
7. Гусейнов, А. З. Анатомо-физиологические аспекты развития лактостаза / А. З. Гусейнов, И. Н. Милькевич, Т. А. Гусейнов // Вест. новых мед. технологий. — 2014. — Т. 21, № 3. — С. 149–152.
8. Гусейнов, А. З. Современные подходы к лечению лактостаза / А. З. Гусейнов, И. Н. Милькевич, Т. А. Гусейнов // Вест. новых мед. технологий. — 2014. — № 4. — С. 76–80.
9. Джунусова, З. Ж. Формирование мотивации грудного вскармливания у родильниц в послеродовом отделении / З. Ж. Джунусова, С. А. Бутова // Педиатрическая фармакология. — 2017. — № 6. — С. 536–538.
10. Захарова, И. Н. Грудное вскармливание: ответы на некоторые сложные вопросы кормящих женщин / И. Н. Захарова, Е. Б. Мачнева // Медицинский совет. — 2017. — № 1. — С. 60–65.
11. Захарова, И. Н. Мастит и/или лактозаст? Как отличить? Чем помочь? Как лечить? / И. Н. Захарова, А. Е. Кучина, И. В. Бережная, Т. Н. Санникова // Медицинский совет. — 2019. — № 11. — С. 10–15.
12. Иванов, Д. О. Роль врачей неонатологов и участковых педиатров в поддержке грудного вскармливания / Д. О. Иванов, О. В. Орел, К. Е. Моисеева // Медицина и организация здравоохранения. — 2019. — Т. 4, № 1. — С. 1–7.
13. Каширская, Е. И. Пути решения проблемы сохранения и поддержки грудного вскармливания / Е. И. Каширская, У. А. Озорнина, Е. И. Снитко // Астраханский мед. журнал. — 2019. — № 2. — С. 15–21.
14. Организация грудного вскармливания новорожденных в перинатальном центре (клинические рекомендации) // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2017. № 4 (18). — С. 149–160.
15. Пастбина, И. М. Организационные аспекты исключительно грудного вскармливания здоровых новорожденных / И. М. Пастбина, О. А. Игнатова, Л. И. Меньшикова // Социальные аспекты здоровья населения. — 2018. — № 4. — С. 2–20.
16. Рожкова, Н. И. Маммология: национальное руководство / Н. И. Рожкова, В. К. Боженко, А. Д. Каприн. Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 496 с.
17. Рюмина, И. И. Эффективная лактация и сцеживание грудного молока / И. И. Рюмина, В. В. Зубков // Медицинский совет. — 2019. — № 2. — С. 26–31.
18. Сенча, А. Н. Ультразвуковая мультипараметрическая диагностика патологии молочной железы / А. Н. Сенча, Е. В. Евсеева, С. А. Фазылова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 360 с.
19. Травина, М. Л. Заболевания молочной железы в практике акушеров-гинекологов / М. Л. Травина, А. Г. Попов // Здоровье женщины. — 2016. — № 2 (108). — С. 42–47.
20. Травина, М. Л. Профилактика трещин соска молочной железы в ранний послеродовый период / М. Л. Травина, А. Г. Попов, С. А. Попов, Е. В. Куликова // Вопросы совр. педиатрии. — 2017. — № 4. — С. 297–303.
21. Хамошина, М. Б. Информированность родильниц по проблемам грудного вскармливания / М. Б. Хамошина, О. Д. Руднева, Н. И. Захарова [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2016. — № 2. — С. 33–38.
22. Юрьев, В. К. Основные причины отказов от грудного вскармливания / В. К. Юрьев, К. Е. Моисеева, А. В. Алексеева // Социальные аспекты здоровья населения. — 2019. — № 2 (66). — С. 1–23.

23. Яковлев, Я. Я. Оценка факторов риска лактостаза и лактационного мастита / Я. Я. Яковлев, Ф. К. Манеров // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — № 1 (91). — С. 67–72.
24. Яковлев, Я. Я. Лактостаз и лактационный мастит в практике педиатра / Я. Я. Яковлев, Ф. К. Манеров // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — № 2 (92). — С. 32–39.

LACTOSTASIS

A. Z. HUSEYNOV

The lecture provides detailed information on the problems of modern diagnostics and treatment of lactostasis, which is of interest to many doctors, especially to specialist doctors: obstetrician-gynecologists, surgeons, mammologists, general practitioners. The etiology and pathogenesis, modern methods of diagnosis and differential diagnosis are described in detail. The optimal tactics of therapy are proposed, the schemes of conservative treatment are justified and described, the issues of prevention of lactostasis are considered.

Keywords: *mammary gland, lactostasis, etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment tactics, conservative treatment, prevention.*

ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ МАСТОПАТИЯ

А. З. ГУСЕЙНОВ^{1,2}

¹ Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

² Академия медицинского образования им. Ф. И. Иноземцева, Санкт-Петербург

В лекции представлена информация для врачей-специалистов: онкологов, хирургов, маммологов, врачей общей практики по проблемам диагностики и лечения фиброзно-кистозной мастопатии. Приведены современные данные по этиологии и патогенезу, классификации и клинике заболевания, подробно описаны известные и новые методы диагностики, преимущества и недостатки каждого метода. Освещены вопросы дифференциальной диагностики, предложены оптимальная тактика, методы консервативного и оперативного лечения.

Ключевые слова: молочная железа, фиброзно-кистозная мастопатия, этиология, патогенез, клиника, диагностика, тактика лечения, консервативное лечение, хирургическое лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) представляет собой большую группу различных по морфологической картине гиперпластических состояний, в основе которых лежат дисгормональные процессы. В большинстве случаев процесс характеризуется замещением железистой ткани на фиброзную и образованием кист [7, 14].

ФКМ является самым распространенным заболеванием молочной железы (МЖ) в клинической практике и во всем мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости.

Наличие ФКМ не только понижают качество жизни женщин, но и повышают риск развития рака МЖ (РМЖ) [10, 18].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

По определению ВОЗ (1994), ФКМ — это фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) МЖ, характеризующаяся нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ [19].

Единая терминология в отношении ФКМ до сих пор отсутствует. В английской и скандинавской литературе большинство форм ФКМ обозначаются термином «фиброаденоматоз», или же «фиброаденоматоз с наличием кист или с их отсутствием». В отечественной литературе наиболее часто применяются термины «мастопатия», «фиброаденоматоз», «фиброзно-кистозная мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь МЖ», «дисгормональная гиперплазия МЖ», «дисгормональные заболевания МЖ» [2, 20].

По нашему мнению, в клинической практике следует использовать термин «фиброзно-кистозная

мастопатия», сокращенно ФКМ, что является более информативным и соответствует сути заболевания.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология

ФКМ — полиэтиологическое заболевание, на развитие которого влияет множество этиологических факторов разного генеза: генетические, репродуктивные, гормональные, гинекологические болезни, экстрагенитальная патология, факторы внешней среды и стиля жизни, медицинские вмешательства [4].

Установлено, что основные факторы риска, этиологические факторы ФКМ в большинстве своем совпадают с факторами риска РМЖ [4, 10].

В основе ФКМ лежит целый комплекс изменений. Нарушение регуляторной деятельности центральной нервной системы (ЦНС), гипоталамо-гипофизарной системы, функции надпочечников, яичников, щитовидной железы, печени, влияют на гормональный статус и вследствие чего приводят к изменениям в тканях МЖ [1].

Факторы, способствующие развитию мастопатии

Исследованы и определены роли основных групп факторов, прямо или опосредованно влияющие на частоту развития ФКМ [6, 7].

- **Внешняя среда и стиль жизни:**

— фрустрирующие ситуации: неудовлетворенность сексуальной жизнью и семейным статусом, конфликты на работе и в быту; нарушения в психоэмоциональной сфере, приводящие к изменению секреторной функции эндокринных желёз и сопровождающиеся депрессией, повышенной утомляемостью, головной болью, тревожностью, нарушением сна, мнительностью;

— погрешности в питании: избыток жиров животного происхождения, продуктов с высоким содержанием холестерина, сахара, недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов.

Ранние факторы. Дополнительно выделяют некоторые особенности развития и образа жизни:

- низкую долю жировой ткани в детстве и подростковом возрасте;
- высокорослость в 10 лет и быстрый линейный рост в 10–18 лет;
- приём алкоголя в возрасте от менархе до первых родов;
- чрезмерное употребление животного жира, мяса в подростковом возрасте (три и более порций в день).

• **Особенности репродуктивной функции:**

- раннее менархе и поздняя (после 50 лет) менопауза;
- отсутствие родов;
- поздний возраст первых родов (старше 35 лет);
- рождение крупного плода;
- большое количество абортотворов;
- отсутствие или короткий период грудного вскармливания.

Период репродуктивного возраста современной женщины увеличился в 2 раза, в среднем с 20 до 40 лет, а количество менструальных циклов на протяжении жизни выросло в 4 раза — в среднем со 100 до 400. По этой причине современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов [4].

Следует также отметить высокую маммографическую плотность МЖ в позднем репродуктивном и менопаузальном возрасте.

• **Гинекологические заболевания**

Если частота ФКМ в общей популяции женщин составляет около 50–60%, то при сопутствующих гинекологических заболеваниях этот показатель возрастает до 98% [6].

На развитие ФКМ могут оказать влияние:

- дисфункция яичников, сопровождаемая нарушением менструального цикла по типу ановуляции, неполноценной лютеиновой фазы, олигоменореи;
- воспалительные процессы в малом тазу, в первую очередь придатков матки;
- наличие гормонально обусловленных гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома, гиперплазия и полипы эндометрия);
- опухоли яичников;
- синдром поликистозных яичников.

Нередко миоме матки сопутствуют гиперпластические процессы МЖ. Установлено, что у больных миомой матки в 73,8–85% развивается ФКМ [13].

Рядом авторов выявлена связь развития ФКМ с воспалительными гинекологическими заболеваниями [6, 8].

Многие исследователи указывают на общие корни предменструального синдрома, предменструальной масталгии, ФКМ и бесплодия [5, 11].

Циклическая масталгия, один из симптомов ФКМ, выступает независимым фактором риска РМЖ, при этом имеет значение не только наличие циклической масталгии, но и ее продолжительность в течение репродуктивного периода жизни пациенток [15].

Риск развития опухолей яичников и ФКМ увеличивается при хронических воспалительных процессах органов гениталий, нарушении менструальной функции, ранее перенесенных оперативных вмешательствах на органах гениталий, гиперпластических процессах эндо- и миометрия [8, 10].

• **Эндокринные и обменные нарушения**

Заболевания щитовидной железы. На развитие ФКМ влияет дисфункция щитовидной железы. Установлено, что у больных с ФКМ при нарушении лютеиновой фазы средний показатель тиреотропного гормона (ТТГ) снижается, что отражает гипофункцию щитовидной железы. Показано достоверное увеличение уровня ТТГ у больных с ФКМ и монофазным циклом на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза [8, 16].

Сахарный диабет 1-го и 2-го типов. При исследованиях выявлена достоверная связь ФКМ с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [15].

На развитие ФКМ также могут влиять:

- врожденная дисфункция коры надпочечников;
- гиперпролактинемия;
- заболевания печени.

• **Генетические факторы:**

- мутация генов BRCA1, BRCA2;
- принадлежность женщин к генотипу A1A1 по гену GPIIIa;
- сочетание гиперреактивности организма с гомозиготностью по аллелю PL- A1 гена GPIIIa.

У кровных родственников больных РМЖ, у носителей мутантных генов BRCA1 и BRCA2 чаще встречаются пролиферативные и предраковые формы ФКМ, выше маммографическая плотность, полиморфизм генов биосинтеза половых гормонов.

• **Медицинские вмешательства**

Облучение органов грудной клетки, менопаузальная гормональная терапия относятся также к факторам риска.

В старшем возрасте увеличение риска развития ФКМ ассоциирована с длительностью менопаузальной гормональной терапии более 8–15 лет.

- **Дефицит йода и ФКМ**

Хронический дефицит йода — один из распространенных патогенетических путей развития ФКМ [4, 9].

Роль гормонов в этиопатогенезе ФКМ

МЖ — это орган-мишень для большинства гормонов. Первостепенная роль принадлежит эстрогенам и прогестерону. Изменения их концентрации влияют на морфологические характеристики и функциональное состояние МЖ [3].

Значимую роль играют гормоны гипофиза, половые стероидные гормоны, гормоны щитовидной железы, поджелудочной железы, надпочечников [8].

На развитие ФКМ влияют: системная и локальная гиперэстрогения, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, гиперпролактинемия, гипотиреоз.

Дисбаланс половых стероидов (в большинстве случаев, гиперэстрогения и дефицит прогестерона), избыточный синтез пролактина, недостаток тиреоидных гормонов и нарушение активности факторов роста служат гормональной основой развития ФКМ. Нарушение нейрогуморальной регуляции создаёт условия для активации пролиферативных процессов в гормонозависимых органах-мишенях, в том числе и в МЖ [12].

Эстрогены. Вырабатываются фолликулами яичников, плацентой, частично корой надпочечников. Выделяют три типа эстрогенов: эстрадиол, эстриол и эстрон.

В ткани МЖ эстрогены стимулируют пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, пигментацию в области сосков, усиливают активность фибробластов, подавляют лактацию. Два вида рецепторов, а и b, опосредуют противоположные эффекты эстрадиола (E2) на ткани, уравнивая эстрогеновые влияния.

Женские половые гормоны оказывают пролиферативное действие на клетки МЖ с помощью трёх механизмов.

- **Прямая стимуляция.** E2 активирует дифференцировку и развитие эпителия протоков МЖ, усиливает синтез ДНК и митотическую активность клеток. Под действием эстрогенов возрастает внутриклеточная концентрация натрия, что ведёт к задержке воды, отёку тканей и появлению болевых ощущений.

- **Опосредованная стимуляция.** В ответ на воздействие E2 запускается экспрессия полипептидных факторов роста, действующих на эпителий МЖ в качестве ауто- и паракринных стимуляторов пролиферации, — эпидермального фактора роста (ЭФР); инсулиноподобных факторов роста 1-го и 2-го типов (ИПФР-1 и ИПФР-2); трансформирующего фактора роста а (ТФР-а) и протоонкогенов c-Fos, c-Myc, c-Jun.

- **Отрицательная обратная связь.** Эстрогены нивелируют эффекты некоторых ингибирующих факторов, что в конечном итоге приводит к стимуляции клеточного деления.

Прогестерон. Вырабатывается главным образом желтым телом в лютеиновую фазу и в небольшом количестве корой надпочечников под влиянием лютеинового гормона, во время беременности — плацентой.

Ограничивает влияние эстрогенов на ткань МЖ, обеспечивает дифференцировку эпителия и тормозит митотическую активность: наряду со снижением экспрессии эстрогеновых рецепторов гестаген уменьшает локальный уровень эстрадиола, ограничивая тем самым пролиферацию. Индуцируемые прогестероном факторы роста разнонаправленно влияют на пролиферацию и инициируют противоположные эффекты прогестерона на ткани, включая иногда и опухолевый рост.

Пролактин. Вырабатывается передней долей гипофиза. Стимулирует обменные процессы в ткани МЖ совместно с эстрадиолом и прогестероном. Он контролирует не только формирование, но и функциональную активность МЖ, и в первую очередь лактацию. Пролактин — сильный митоген, и его избыток оказывает прямой стимулирующий эффект на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях. Он также способствует увеличению числа эстрогеновых рецепторов (ЭР) в ткани.

Роль пролактина и его рецепторов в развитии доброкачественных и злокачественных заболеваний МЖ неоднозначна. Гиперпролактинемия ассоциирована с активацией протеолиза и неоангиогенеза, а также экспрессией ингибиторов апоптоза, провоспалительных и проонкогенных факторов. Под воздействием пролактина повышается чувствительность клеток к действию эстрадиола, что ведет к ускорению роста эпителиоцитов [10, 19].

Повышенный уровень пролактина провоцирует высокую агрессивность опухолей, увеличивает риск метастазирования, снижает долгосрочную выживаемость.

Часто гиперпролактинемия сочетается с заболеваниями МЖ (циклическая масталгия, ФКМ, галакторея) и нарушениями менструального цикла, а также опухолью гипофиза [17].

Ряд авторов указывает на корреляцию между повышенным уровнем пролактина и риском развития РМЖ [1].

Тиреотропин-рилизинг-гормон, вырабатываемый в гипоталамусе, не только стимулирует секрецию ТТГ, но и способствует выработке пролактина.

Щитовидная железа существенно влияет на формирование и функционирование всей репродуктивной системы. Многими авторами отмечается частое

сочетание ФКМ с заболеваниями щитовидной железы [2, 7].

Таким образом, ведущая роль в формировании ФКМ принадлежит гормональной регуляции. Сбой гипофизарно-тиреоидно-надпочечниково-яичниковых взаимоотношений приводит к нарушению циклических процессов и, как результат, пролиферации эпителия протоков и железистых структур МЖ.

Патогенез

Многие исследования посвящены выяснению патогенеза ФКМ.

Изменение периферической крови при ФКМ

При развитии ФКМ с преобладанием фиброзного компонента не выявлены изменения общего числа лейкоцитов, при одновременном незначительном сдвиге лейкоцитарной формулы в виде моноцитопении, а также изменениями субпулационного состава лимфоцитов проявляющихся падением уровня CD3 + Т-лимфоцитов за счет снижения уровня CD8 + Т-лимфоцитов [12].

При доброкачественной дисплазии МЖ возникает недостаточность эфферентного звена клеточного иммунитета, обеспечиваемого CD8 + Т-лимфоцитами, обладающих киллерной и лимфокинпродуцирующей активностью [1].

В основе патогенеза ФКМ имеется недостаток прогестерона, преобладание эстрадиола и хроническая гиперэстрогения, приводящие к гиперпролиферации протокового и долькового эпителия МЖ [4].

Патогенез пролиферативных форм фиброзно-кистозных изменений в репродуктивном возрасте ассоциирован с нарушением гормональной функции яичников и относительной гиперэстрогемией, а также с изменением экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в тканях МЖ [20].

Предположительно патогенез развития гиперпластических процессов в МЖ и риск неопластической трансформации при нарушениях углеводного обмена может быть связан с особыми, дополнительными факторами, обусловленными гиперинсулинемией, гиперэкспрессией инсулиновых рецепторов (тип А) и рецепторов к инсулиноподобному фактору роста 1 (ИПФР-1), а также повышением уровня ИПФР-1 и усилением активности ароматазы в строме МЖ [15].

У пациенток с диффузной формой ФКМ масталгия ассоциирована с утолщением паренхимы МЖ [6], морфологическую основу которой составляет альвеолярно-дольчатый комплекс. При этом пролиферативные формы заболевания развиваются на фоне усиления интенсивности кровоснабжения органа.

Аденоз/склерозирующий аденоз как особая форма ФКМ

В настоящее время рядом авторов отдельно выделяется разновидность ФКМ — *фибросклероз* или *склерозирующий аденоз*, сопровождающийся образованием микрокальцинатов.

В современной литературе микрогландулярный аденоз рассматривается не как гиперпластическое, а как неопластическое поражение и вероятный необлигатный морфологический предшественник высокозлокачественных опухолей, входящих в подгруппу тройного негативного и базальноподобного РМЖ [20].

Выявление аденоза возможно только с помощью рентгеномаммографии, а диагноз уточняется с помощью вакуумной аспирационной биопсии, что позволяют обеспечить своевременное и адекватное лечение патологии [14].

Клинико-патологическими методами была доказана возможность прямой трансформации обычного микрогландулярного аденоза в атипичский и затем в инвазивную карциному, а методами иммуногистохимического анализа было доказано высокое сходство гистоморфологических и иммунофенотипических признаков микрогландулярного аденоза и инвазивного РМЖ, возникшего на его фоне. Установлено, что в обоих случаях наблюдается отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и белка Her-2 при активной экспрессии белка S100 [19].

В связи с этим некоторые авторы рекомендуют во всех случаях не только атипичского, но и обычного микрогландулярного аденоза, диагностированного при соге-биопсии, производить адекватную секторальную резекцию очагов поражения, имеющих четкие контуры, а затем вести тщательное наблюдение за пациентами с целью предотвращения развития в будущем инвазивного рака [14].

Взаимосвязь ФКМ и рака молочной железы

По данным ряда исследователей, ФКМ относится к предопухолевым заболеваниям и риск развития РМЖ у пациенток с ФКМ в 3–4 раза выше [12].

Установлено, что все больные РМЖ, независимо от молекулярного подтипа опухоли, имеют доброкачественные изменения в контралатеральной МЖ [20].

Согласно Обществу американских патологов (College of American Pathologists) пролиферативные формы ФКМ без атипичии повышают риск развития РМЖ в 1,5–2 раза, а пролиферативные с атипичией — в 4–5 раз [15].

Проведенные исследования доказали полное совпадение факторов риска РМЖ и ФКМ, а также достоверное увеличение риска заболеваемости

РМЖ на фоне ФКМ: от минимального при непролиферативной ФКМ — до умеренно повышенных при пролиферативной ФКМ без атипии и значительно повышенных (в 4–5 раз и более, особенно у женщин с семейной отягощенностью) при пролиферативных формах ФКМ с атипией [21].

По другим данным, относительный риск РМЖ при непролиферативных формах ФКМ статистически выше в 1,17, при пролиферативных формах без атипии — достоверно в 1,76, при пролиферативных формах с атипией — в 3,93 раза [4, 10].

Молекулярно-генетические исследования показали, что ФКМ и ранние стадии РМЖ имеют общие факторы риска и схожие молекулярные механизмы патогенеза [14].

Одновременный анализ процессов апоптоза и пролиферации в ткани МЖ показал, что что уровень спонтанного апоптоза достоверно отличается при различных гистологических формах РМЖ (инфильтрирующий протоковый и инфильтрирующий дольковый рак) [18].

Таким образом, между РМЖ и ФКМ, особенно сопровождающимися образованием микрокальцинов, существует принципиальное сходство глубинных молекулярных механизмов патогенеза, реализуемых на клеточном уровне. Современные возможности медицины позволяют осуществлять диагностику на ранних стадиях патологического процесса и своевременно лечить ФКМ для предупреждения развития РМЖ [14].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По статистике ВОЗ, более 40% женского населения страдает ФКМ [1], по другим данным — 50–60% [7, 20].

По мнению других авторов, ФКМ, как самая распространенная патология МЖ, диагностируется у 75–80% женщин репродуктивного возраста [17].

ФКМ встречается у каждой 4-й женщины в возрасте до 30 лет, у 50–60% женщин в возрасте 30–50 лет, у 20% женщин менопаузального возраста; пик заболеваемости приходится на женщин репродуктивного возраста 35–45 лет [16].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10)

С 1995 г. в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) 10-го пересмотра во всех странах, включая Россию, ФКМ и доброкачественная дисплазия МЖ (ДДМЖ) расценены как синонимы, и им присвоены перечисленные ниже коды [20].

По МКБ-10 выделяют следующие патологические состояния МЖ:

N60 — доброкачественная дисплазия МЖ (включена ФКМ);

N60.0 — солитарная киста МЖ;

N60.1 — диффузная кистозная мастопатия (исключена: с пролиферацией эпителия);

N60.2 — фиброаденоз МЖ (исключена: фиброаденома МЖ);

N60.3 — фибросклероз МЖ (кистозная мастопатия с пролиферацией эпителия);

N60.4 — эктазия протоков МЖ;

N60.8 — другие доброкачественные дисплазии МЖ;

N60.9 — доброкачественная дисплазия МЖ неуточненная.

Клинико-рентгенологическая классификация мастопатии МЗ РСФСР (1985):

1. Диффузная мастопатия:

- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденозы);

- диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;

- диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;

- смешанная форма.

2. Узловая мастопатия.

3. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы:

- аденома;

- фиброаденома;

- внутрипротоковая папиллома;

- киста.

4. Особые формы (листовидная опухоль).

Клинико-рентгенологическая классификация диффузной формы ФКМ:

1. с преобладанием железистого компонента (аденоз);

2. с преобладанием фиброзного компонента (фиброаденоматоз);

3. с преобладанием кистозного компонента;

4. смешанная форма (ФКМ);

5. склерозирующий аденоз.

Клинико-рентгенологическая классификация мастопатии Рожковой Н. И. (1993)

В настоящее время наиболее распространена клинико-рентгенологическая классификация мастопатии, разработанная проф. Н. И. Рожковой в 1993 г.

1. Диффузная мастопатия (критерием определения подвида служит соотношение соединительнотканного, железистого компонентов и жировой ткани):

- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента;

- диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;
 - диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;
 - смешанная форма диффузной мастопатии;
 - склерозирующий аденоз.
2. Узловая мастопатия:
- фиброаденома (липوما, фибролипوما);
 - солитарная киста.

Клиническая оценка состояния МЖ по данным физикального осмотра

Л. Н. Сидоренко (1991) предлагает шестибалльную клиническую оценку состояния МЖ по данным осмотра и пальпации:

- слабо выраженный фиброаденоматоз;
- умеренно выраженный фиброаденоматоз;
- выраженный диффузный кистозный фиброзный фиброаденоматоз;
- резко выраженный диффузный кистозный или фиброзный фиброаденоматоз;
- локализующийся фиброаденоматоз на фоне диффузного;
- локализованный фиброаденоматоз на фоне диффузного.

Морфологическая классификация ФКМ

Коллегия американских патологов рекомендует подразделять пациенток с ФКМ на 3 категории в зависимости от выявленных при пункционной аспирационной биопсии МЖ морфологических изменений:

- 1) непролиферативная — риск РМЖ не повышен и равен популяционному;
- 2) пролиферативная без атипии — риск РМЖ повышен в 1,5–2 раза по сравнению с популяцией;
- 3) пролиферативная с атипией — риск РМЖ повышен в 4–5 раз по сравнению с популяцией [13].

Классификация ФКМ по степени выраженности пролиферации

Схожа с морфологической классификацией ФКМ, предложенной Коллегией американских патологов. По степени выраженности пролиферации выделяют:

- I степень — ФКМ без пролиферации;
- II степень — ФКМ с пролиферацией эпителия без атипии;
- III степень — ФКМ с атипической пролиферацией эпителия.

Установлено, что 1 и 2 степени (ст.) относятся к предопухолевым состояниям. На долю мастопатии 1 ст. приходится 70%, 2 ст. — 21% и 3 ст. — 5% случаев.

Риск малигнизации при непролиферативной форме составляет 0,86%, при умеренной пролиферации — 2,34%, при резко выраженной пролиферации — 31,4% [19].

КЛИНИКА

Клинические проявления ФКМ разнообразны — от бессимптомного течения до выраженной масталгии, существенно снижающей качество жизни женщины.

Начальный этап заболевания чаще протекает без каких-либо проявлений — изменения МЖ, как правило, обнаруживают случайно при профилактическом осмотре или при самообследовании.

В целом клиническая картина ФКМ складывается из следующих симптомов или жалоб [5, 7]:

- тянущие боли в МЖ;
- отечность МЖ;
- уплотнение в МЖ;
- патологические выделения из сосков МЖ.

Болевой синдром

Среди всех клинических проявлений ФКМ болевой синдром встречается наиболее часто, а интенсивность и характер боли может различаться.

Масталгия — болевые ощущения в МЖ — один из наиболее частых симптомов, отмечаемых женщинами на фоне доброкачественной дисплазии МЖ, а также при развитии клинических проявлений предменструального синдрома (ПМС).

Частота масталгии варьирует от 48% до 81% у пациенток с ФКМ, а в 10–20% масталгия отмечается как интенсивная [1].

Пациентки преимущественно жалуются на ноющего или распирающего характера, чаще в обеих МЖ, локальную, постоянную или периодическую (в определённые дни менструального цикла — в середине, перед началом менструации). Иногда боль может иррадиировать в подмышечную область.

По интенсивности боль можно разделить на сильную (при прикосновении одежды) и слабую, невыраженную (ощущение дискомфорта) [21].

Масталгия может носить циклический и ациклический характер.

Циклическая масталгия, сопровождающая ФКМ, может быть различной по характеру и степени интенсивности, чаще всего проявляется во второй фазе менструального цикла, усиливаясь за несколько дней до начала менструации [2].

В отличие от циклической, ациклическая масталгия у женщин с ФКМ может быть постоянной, независимой от фазы менструального цикла.

В ряде случаев боль не связана с циклом, и возникает под влиянием острого стресса или других внешних факторов.

Усиление боли в МЖ может быть связано с повышением массы тела, поскольку дополнительная жировая ткань вырабатывает и депонирует эстрогены.

В ряде случаев пациентки предъявляют жалобы на сильные боли преимущественно в одной МЖ с иррадиацией в руку, плечо, лопатку.

Если боль локализуется только в одной МЖ, четко иррадирует в плечо, лопатку, то в таких случаях следует проводить дифференциальную диагностику с торакалгией, обусловленной остеохондрозом грудного отдела позвоночника, миозитом, плекситом.

У пациенток с интенсивными болями в МЖ нередко отмечается депрессивный синдром, тревожное состояние, канцерофобия.

Отек молочной железы

Наряду с болезненностью МЖ, отмечается набухание, отечность и увеличение их объема — симптомы, характерные больше для предменструальной масталгии, но отмечаются и при ФКМ.

Отек МЖ многие авторы связывают с высоким уровнем эстрогенов во второй фазе менструального цикла из-за задержки в клетках органа натрия и воды.

Другая причина — снижение уровня прогестерона, который выводит излишки натрия, оказывая мочегонное действие [6].

Уплотнение молочной железы

Ткани при ФКМ становятся неоднородными, болезненными при пальпации, формируются в виде уплотнений [12].

Уплотнение в МЖ нередко определяются в виде дисков без четко выраженных границ или участков мягкоэластической консистенции разных размеров. Пальпируемые часто уплотнения представляют собой, как правило, увеличенные или гиперплазированные дольки МЖ разных размеров и плотности [13].

Установлена взаимосвязь уплотнений с менструальным циклом: становятся более выраженными перед началом менструаций и уменьшаются либо исчезают после нее.

Патологические выделения

Выделения из сосков являются одним из симптомов ФКМ.

Выделения из соска при ФКМ встречается, по данным ряда авторов, от 20 до 58%. Если при ФКМ выделения регистрируются в 4,3%, то при сочетании ФКМ с внутрипротоковой папилломой (ВПП) — в 38,6% наблюдений [5].

Наиболее частыми причинами патологических выделений являются гормональные нарушения (гиперпролактинемия), ВПП, реже новообразования МЖ.

Секрет имеет разный цвет и консистенцию, может быть получен при пальпации, либо выделяться

самопроизвольно. При наличии отделяемого из сосков необходимо оценить его характер (серозный, гнойный или геморрагический).

Важно отметить, что галакторея при гиперпролактинемии — возможный, но далеко не обязательный симптом данной патологии [7].

ДИАГНОСТИКА

Дифференцировать физиологические и патологические изменения МЖ является непростой задачей. Связано это с тем, что морфологическое строение органа в норме характеризуется большой вариабельностью, зависящей от индивидуальных особенностей организма [12].

При обследовании МЖ учитывают такие факторы, как возраст, состояние других органов репродуктивной системы, уровни гормонов и глобулина, связывающего половые гормоны, а также фазу менструального цикла.

Кроме того, следует учитывать тот факт, что на ткань МЖ оказывают влияние препараты, назначаемые в целях контрацепции, лечения бесплодия или заместительной гормональной терапии.

Диагностика ФКМ включает комплекс мероприятий, сочетающих клинические и инструментальные методы исследования.

Физикальное исследование

Клинический осмотр следует проводить в первую фазу менструального цикла.

Важную информацию дает визуальный осмотр.

Обращают внимание на цвет кожных покровов, наличие рубцов, деформаций, втяжений, степень развития МЖ по шкале Таннера.

Отдельно в сосково-ареолярной зоне уточняют, нет ли трещин, мокнутия, корочки, втяжения и фиксации соска.

Сравнительная характеристика позволяют определить:

- есть ли асимметрия в размерах МЖ (у 35–50% женщин имеется асимметрия);
- расположены ли МЖ на одном уровне;
- равномерно ли смешаются МЖ при поднятии верхних конечностей.

Пальпация, проводимая в вертикальном и горизонтальном положении, позволяет оценить структуру и болезненность тканей МЖ, обнаружить уплотнения и уточнить их локализацию, границы и подвижность.

Далее проводится целенаправленное определение выделений из сосков. Следует надавливать большим и указательным пальцами не на сосок, а на ареолу под острым углом к соску, смещая пальцы по краю ареолы по кругу.

В завершении осмотра проводится пальпация зон регионарных лимфатических узлов: подмышечных, над- и подключичных — оценивается их размер, форма, подвижность и/или фиксация, болезненность.

Зону лимфатических методологически лучше пальпировать в вертикальном положении при вытянутой и расслабленной руке пациентки.

Описательная картина по данным осмотра включает размеры, форму, симметричность, состояние кожи и сосков, изменения МЖ при движении верхними конечностями.

Запись в медицинском документе желательно дополнить схемой МЖ с нанесением на нее выявленных изменений (образований).

Инструментальная диагностика

Современная диагностика ФКМ включает тщательное мультипараметрическое обследование с использованием методов лучевой диагностики с целью уточнения диагноза, а при динамическом наблюдении — достижения оптимального лечебного эффекта [2, 10].

Инструментальные методы обследования МЖ многочисленны: ультразвуковое исследование (УЗИ), УЗ-эластография, 3D-УЗИ, рентгеномаммография (РМГ), дуктография, магнитно-резонансная томография (МРТ), доплерометрия, биопсия.

В настоящее время «золотым стандартом» для верификации диагноза ФКМ, определения её формы и клинического варианта течения является сочетанное использование УЗИ и РМГ, позволяющие распознавать патологию в 95–97% случаев [7].

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

На данном этапе развития медицины УЗИ является главным, доступным и скрининговым методом диагностики заболеваний МЖ [17].

УЗИ дает возможность уточнить диагноз и форму ФКМ (диффузная, узловая), описать преобладание компонентов (железистого, фиброзного, кистозного), связки Купера, ретромаммарную клетчатку, размеры и состояние млечных протоков, наличие уплотнений и др.

Метод позволяет выявить как доброкачественные, так и злокачественные опухоли МЖ, диагностировать вид и размеры кист, при этом без дополнительных вмешательств дает возможность судить о состоянии эпителия выстилки кисты; под визуальным контролем обеспечивает выполнение прицельной пункционной биопсии образований.

Преимущества УЗИ МЖ:

- полная безопасность в связи с отсутствием лучевой нагрузки;
- обследование подростков, а также молодых женщин с физиологической высокой рентгенологической плотностью МЖ;

- проведение дифференциальной диагностики солидного и полостного образования (100% диагностика кист любого размера);

- оценка состояния силиконовых эндопротезов МЖ;

- обследование МЖ в острый период травмы или воспаления;

- возможность обследования МЖ беременных и кормящих;

- оценка лактостаза и дифференциация с маститом;

- визуализация регионарных лимфатических узлов;

- проведение прицельной пункционной биопсии под визуальным контролем пальпируемых и непальпируемых образований в МЖ;

- многократное динамическое исследование и повторяемость в процессе лечения;

- отсутствие возрастных ограничений [16].

Однако у *УЗИ есть и недостатки:*

- недостаточная визуализация доклинических форм РМЖ: отсутствие визуализации непальпируемого рака в виде скопления микрокальцинатов размером от 50 до 400 мкм или локальной тяжистой перестройки структуры;

- затруднение визуализации узловых образований на фоне жировой ткани;

- проведение исследования по секторам и, соответственно, зависимость получаемого изображения от положения датчика.

Однако, по сложившему алгоритму, на практике УЗИ является скрининговым методом, а также широко используется в уточняющей диагностике.

В последние годы разработаны новые методы, улучшающие информативность УЗИ:

- УЗДГ-бесконтрастная УЗ ангиография оценки показателей регионарного кровотока МЖ.

- Эластография. Методика основана на выяснении разницы упругости ткани МЖ с помощью УЗ датчика.

- Автоматизированные УЗ системы:

- а) Система ABVS3D УЗ сканирование — позволяет получать стандартизированные изображения областей МЖ, независимо от опыта и квалификации врача. 3D-реконструированное изображение позволяет оценить участки МЖ во всех проекциях.

- б) Автоматизированная УЗ система ABUS (Automated Breast Ultrasound). Метод показан для обследования женщин без симптомов заболевания, не подвергавшихся хирургическим вмешательствам с повышенной плотностью тканей МЖ (50% и более).

- в) Система SonixEmbrace Research — фиксирует реалистичные несжатые изображения МЖ в положении пациентки на животе.

Рентгеномаммография (РМГ)

РМГ — один из основных методов диагностики при ФКМ для оценки структуры, плотности, выраженности железистой, соединительной и жировой тканей, наличия кальцинатов, уплотнений, участков аденоза.

На боковом снимке описывается аксиллярная зона с лимфатическими узлами.

Метод позволяет диагностировать ФКМ практически в 75–80% случаев.

Благодаря цифровой РМГ появилась возможность изменять контраст изображения, увеличивать и обрабатывать изображения, появилась возможность архивировать и передавать снимки на расстояние, обходиться без реактива для пленки [20].

Цифровая РМГ имеет чувствительность 85–87%, специфичность — 91–92%. В то же время эти показатели существенно снижаются при повышенной плотности ткани МЖ.

Классификация BI-RADS Американского сообщества радиологов (American College of Radiology) позволяет рентгенологу адекватно оценивать состояние МЖ и грамотно интерпретировать маммографические снимки [19].

Снижение информативности РМГ возможно:

- при выраженных диффузных формах ФКМ, у молодых пациенток с плотными МЖ;
- при наличии имплантов, выраженных воспалительных изменениях, отеке МЖ и фоновых заболеваниях [21].

Распознавание раннего РМЖ резко затруднено при наличии выраженной ФКМ [20].

Выявление микрокальцинатов на РМГ у пациентов с ФКМ является показанием к дообследованию. Протоковый рак *in situ* и микроинвазивный рак были выявлены в 55,6%, доброкачественные заболевания, в том числе пролиферативная ФКМ — в 30,1%, фибросклероз — в 22,3%, аденоз — в 20,3% случаев [18].

ВОЗ рекомендует маммографический скрининг для женщин в возрасте от 50 до 69 лет с периодичностью 1 раз в 2 года — при отсутствии показаний для более частого обследования [2].

В РФ принят особый подход к инструментальному обследованию МЖ в качестве компонента онкогинекологического скрининга. Из рекомендаций следует:

- всем пациенткам старше 18 лет 1 раз в год выполняют пальпаторное обследование и УЗИ МЖ;
- при наличии клинических проявлений женщинам независимо от возраста показана диагностическая РМГ и УЗИ;
- согласно утверждённому Приказом МЗ РФ № 124 от 13 марта 2019 г. порядку проведения дис-

пансеризации РМГ показана женщинам в возрасте от 40 до 75 лет с периодичностью 1 раз в 2 года.

Отметим, что установленный Приказом МЗ РФ № 572н от 1 ноября 2012 г. порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» предусматривает проведение РМГ с 35–36 лет. При выявлении нарушений назначают дообследование с контролем через определённые интервалы времени. Дополнительно в случае изменений в молочных протоках, при сецернирующей МЖ применяют дуктографию, при наличии кист — пневмокистографию и склерозирование кисты.

В настоящее время внедряется в практику цифровая технология с использованием контрастирования — контрастная двуэнергетическая спектральная маммография (CESM — contrast-enhanced spectral mammography), что заметно повышает информативность РМГ.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

МРТ МЖ позволяет получать изображения срезов МЖ в любой проекции с высоким разрешением. Динамическая МРМ (магнитно-резонансная маммография) с ведением контрастных средств позволяет идентифицировать клинически скрытые объёмные новообразования МЖ на ранних этапах [19].

Согласно российским клиническим рекомендациям, МРТ является методом выбора в сложных ситуациях с целью дифференциальной диагностики образований МЖ, при необходимости исследования МЖ у девочек и молодых женщин, беременных и женщин на грудном вскармливании [12].

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика ФКМ проводится при подозрении или наличии признаков патологии МЖ и включает исследования общего (клинический и биохимический анализ крови) и специального характера (определение гормонов, онкомаркеров).

У пациентов с ФКМ из биохимических показателей определяют общий белок и белковые фракции, а старше 40 лет — также холестерин и β-липопротеиды.

Гормонодиагностика подразумевает обычно исследование концентрации фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ТТГ, свободного Т4, пролактина, эстрадиола, прогестерона, кортизола.

При симптомах гиперандрогении (гирсутизм, угревая сыпь или алопеция) дополнительно исследуют уровни тестостерона, ДГЭА-С и 17-ОН-прогестерона для исключения неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников.

Объем гормонодиагностики может быть расширен при наличии дополнительных показаний, в частности, за счёт определения гидроксиметаболитов эстрогенов — 2- и 16 α -гидроксиэстрона — в моче.

Кроме гормонов, могут быть определены факторы роста и уровни опухолевых маркёров, из которых на практике чаще определяют онкомаркер РМЖ — Ca 15.3.

При наличии отягощённого семейного анамнеза проводится генетическое исследование на мутацию генов BRCA1 и BRCA2.

Биопсия

Биопсия при ФКМ выполняется только при локализованной форме ФКМ с целью уточнения диагноза, а главное исключения РМЖ.

Проводится в 2-х вариантах:

— Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ);

— Соге-биопсия.

Тонкоигольная аспирационная биопсия

Показания к ТАБ:

— наличие уплотнения в МЖ более 3-х мес.
— непальпируемые, менее 1 см, однородные плотные образования с ровными контурами без подозрения на РМЖ.

— невозможность (или отсутствие условий) проведения соге-биопсии.

Соге-биопсия

Показания к соге-биопсии:

— подозрение на РМЖ по данным УЗИ, РМГ;
— сомнительная или неясная картина после цитологического исследования материала, взятого с помощью ТАБ.

Морфологическое исследование

Морфологическое исследование включает проведение гистологического и цитологического исследования материала [7, 12].

С этой целью исследуется материал, взятый пункционно и мазки-отпечатки выделений из сосков.

Цитологическое исследование выделений из сосков и пунктатов МЖ

Если при осмотре выявляются выделения из сосков, то показано взятие мазков-отпечатков для цитологического исследования.

Исследование пунктата МЖ направлено на верификацию диагноза, прежде всего исключения РМЖ.

Цитологическое исследование пунктатов и мазков-отпечатков позволяет дифференцировать ФКМ с ВПП, галактореей, внутрипротоковым РМЖ.

Гистологическое исследование

При локализованной форме ФКМ в обязательном порядке исследуются биоптаты, взятые при соге-биопсии.

Гистологическое исследование позволяет дифференцировать локализованную форму ФКМ с узловой формой РМЖ.

ЛЕЧЕНИЕ

Тактика лечения

Нет единой точки зрения по тактике лечения ФКМ. С одной стороны, существует проблема гипердиагностики мастопатии и полипрагмазии, когда врачи назначают пациентке разнообразные лекарственные препараты и немедикаментозные средства. С другой — существует и явная недооценка проблемы, когда врачи считают, что раз ФКМ имеется более чем у 50% женщин, нет необходимости лечить данную патологию [3, 4].

Консервативное лечение ФКМ должно быть комплексным и длительным, а также этиологически и патогенетически обоснованным [19].

Лекарственный арсенал и различные методики лечения ФКМ разнообразны, что обусловлено различными патогенетическими особенностями развития заболевания [2].

Консервативное лечение ФКМ включает использование нестероидных противовоспалительных и гормональных препаратов, растительных гомеопатических средств, комплексов витаминов. Обязательным компонентом лекарственной терапии являются седативные средства и различные препараты йода, которые положительно влияют на лютеинизирующую функцию гипофиза. Использование гормональных препаратов (андрогенов, гестагенов, антиэстрогенов) ограничено в связи с возможностью развития различных побочных эффектов и большим количеством противопоказаний.

Противоречивы данные по применению комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в лечении ФКМ. Гормональные препараты, используемые для контрацепции, способны предупреждать развитие ФКМ и улучшают состояние МЖ при имеющемся заболевании. КОК можно использовать как одно из средств лекарственного воздействия при лечении ФКМ, но только опираясь на не контрацептивные дополнительные эффекты [3].

Применение в комплексной терапии препаратов, содержащих йод, витаминов и лекарственных трав оказывает положительный, однако кратковременный эффект [2].

Фитотерапия в определенных случаях является альтернативой медикаментозной терапии, возможны ее сочетание с другими лекарственными средствами, длительное лечение, а также применение у женщин, имеющих противопоказания к гормональной терапии [9, 11, 17].

Оптимизация диеты и образа жизни

Основа лечения ФКМ — оптимизация диеты и образа жизни, которые влияют на течение ФКМ.

Прежде всего пациенткам с ФКМ рекомендуется:

- достаточная физическая активность, как минимум 150 мин/нед физических нагрузок умеренной интенсивности,
- прекращение курения;
- снижение массы тела при избыточном весе и ожирении.

Диета

В связи с тем, что характер питания и диета влияют на метаболизм стероидных гормонов, определенное значение придается диетическим факторам.

Установлено, что диета, содержащая значительное количество жира и мясных продуктов, приводит к снижению содержания в плазме крови андрогенов и повышению уровня эстрогенов [12].

Существует тесная связь между употреблением метилксантинов (кофеин, теofilлин, теобромин) и развитием ФКМ. Эти соединения способствуют развитию фиброзной ткани и образованию жидкости в кистах. Поэтому ограничение содержащих метилксантины продуктов (кофе, чай, шоколад, какао) или полный отказ от них может существенно уменьшить боли и чувство набухания МЖ. Многие авторы рекомендуют такую коррекцию диеты как первое условие при лечении ФКМ, хотя индивидуальная чувствительность к метилксантинам вариабельна и на нее может оказывать влияние как физический, так и психоэмоциональный стресс [19].

Как ФКМ, так и РМЖ, имеют связь с хроническими запорами, измененной кишечной микрофлорой и недостаточным количеством клетчатки в рационе. Возможно, что при этом происходит реабсорбция из кишечника уже выведенных с желчью эстрогенов. Поэтому больным с ФКМ рекомендуют употребление пищи, богатой клетчаткой и употребление жидкости не менее 1,5–2 л в день.

Так как утилизация эстрогенов происходит в печени, любые нарушения диеты, затрудняющие или ограничивающие нормальную деятельность печени (холестаз, богатая жиром пища, алкоголь, другие гепатотоксические вещества) оказывают влияние на клиренс эстрогенов в организме.

В свою очередь, для облегчения и нормализации функции печени желателен дополнительный прием витаминов группы В.

Также рекомендуется ограничить употребление алкоголя и поваренной соли.

Выбор бюстгалтера

В настоящее время женщинам с ФКМ необходимо выбрать соответствующий по форме и структуре бюстгалтер. Дело в том, отказ от его ношения, как

и применение бюстгалтера несоответствующей формы или размера может стать причиной сдавливания МЖ, или перегрузки связочного аппарата. Особенно это касается пациенток с макромастией, после резкого похудения, или у женщин с мастоптозом. При правильном подборе бюстгалтера в ряде случаев боли в МЖ уменьшаются или полностью исчезают.

Консервативное лечение

Медикаментозная терапия

1. Витамины и витаминные комплексы

Витаминотерапия является необходимым компонентом в комплексном лечении больных с ФКМ. Лечение витаминами проводится с целью улучшения функции внутренних органов, щитовидной железы, гинекологической сферы, особенно печени, принимающей участие в инактивации избытка эстрогенов при ФКМ.

Витамины обладают:

- а) лечебным и профилактическим эффектом;
- б) усиливают терапевтическую активность лекарственных средств;
- в) устраняют или ослабляют побочные эффекты фармакологических средств;
- г) укрепляют иммунную систему организма.

Для лечения ФКМ широко применяют витамины групп А, В, Е.

2. Седативные средства, транквилизаторы

В зависимости от психоэмоционального состояния женщины в схему комплексного лечения ФКМ включают седативные средства, вначале отдав предпочтение препаратам растительного происхождения (ново-пассит, настойка пустырника, валерианы и т.д.), в случае необходимости — транквилизаторам (афобазол, грандаксин, глицин)

3. Адаптогены и общетонизирующие средства

Повышают неспецифическую сопротивляемость, адаптогены способствуют нормализации нейрогуморальной регуляции.

На практике применяются средства: настойка женьшеня, гинсана, настойка китайского лимонника, экстракт элеутерококка, экстракт пантокрина.

На практике эти препараты назначаются сравнительно реже.

4. Препараты йода

До недавнего времени часто назначаемым препаратом в лечении ФКМ был калия йодид — препарат неорганического йода. Нормализует синтез предшественников тиреоидных гормонов, подавляет образование и высвобождение ТТГ, препятствует гиперплазии щитовидной железы.

5. Гормональные препараты

Ряд исследователей считает, что проводить терапию гормональными препаратами только с целью

лечения ФКМ без наличия сопутствующих заболеваний, нецелесообразно. Однако эти препараты имеют серьёзные побочные эффекты и не подходят для длительного применения.

Применение КОК с низкой дозой этинилэстрадиола (20 мкг) ассоциировано со снижением выраженности масталгии.

Приём КОК не показан носительницам мутаций генов BRCA1 или BRCA2. Для всех остальных пациенток с масталгией, нуждающихся в контрацепции и не имеющих противопоказаний к гормональной терапии, КОК могут стать действенной мерой лечения ФКМ. Если в первые месяцы использования КОК болезненные ощущения в МЖ усиливаются, показано использование параллельно с комбинированным эстроген-гестагенным средством растительных препаратов.

Доказаны лечебные свойства новых гормональных релизинг-систем пролонгированного действия при болезненных и обильных менструациях и ФКМ [3].

Широко используется и местная гормональная терапия.

Прожестожель — трансдермальный гель, содержит микронизированный 1% прогестерон. Мона-терапия гелем прожестожель в течение 3 месяцев при ФКМ способствует уменьшению количества и размеров кистозных изменений, значимо снижает выраженность болевого синдрома [1].

Преимущество данного препарата — не оказывает системного воздействия на весь организм [3, 6].

Метформин из группы бигуанидов положительно влияет на клиническое течение ФКМ и структурные изменения паренхимы МЖ у пациенток с ФКМ и инсулинорезистентностью [15].

Ингибирует клеточную трансформацию и механизмы перепрограммирования раковых стволовых клеток МЖ, а также принимает участие в модуляции опухоль-ассоциированных микроРНК. Второй точкой приложения метформина является воздействие на сосудистый компонент с подавлением ангиогенеза [15].

6. Комбинированные и гомеопатические средства

Мастодион — комбинированный препарат на растительной основе: экстракт из плодов витекса священного подавляет избыточную секрецию пролактина посредством действия на лактотрофные клетки в передней доле гипофиза. Другие компоненты (стеблелист, цикламен, игнация, ирис, лилия) способствуют нормализации эстроген-гестагенного баланса и обладают мягким опиоидным действием.

Препарат снижает не только уровень пролактина, но и выраженность масталгии [17].

Маммолептин — комбинированный, преимущественно растительный препарат.

Фармакологическое действие определяется входящими в состав ингредиентами (ламинария японская, корень женьшеня, корень пиона, черная головка обыкновенная, форсайтия повислая, пион молочноцветковый, спатолебус и др.).

Оказывает влияние на функциональный цикл «гипоталамус-гипофиз-яичники» и все регулируемые этим циклом процессы, а также нормализует функцию печени.

Фемивелл — эффективная комбинация фито-эстрогенов сои и клевера, витамина Е и соевого белка. Соевые изофлавоны проявляют эстрогеноподобные эффекты, но и одновременно оказывают антиэстрогенное действие, что зависит от уровня естественных гормонов женщины.

Препарат способствует нормализации гормонального фона и облегчает симптомы ФКМ и климакса.

Ликомаст. В состав входят: натуральный антиоксидант ликопин, витамины А, Е и С, цинк и селен. Эффективность препарата отмечается в 85,3% случаев ФКМ. Наилучший эффект отмечался у женщин со смешанными формами ФКМ (71%) в возрастной группе 36–45 лет [9].

Мастопол — гомеопатический препарат в комбинации из 3 растительных и 1 минерального компонентов. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, иммуномодулирующее, антиоксидантное и противоотечное действие [9].

7. Комплексные природные продукты

В настоящее время предлагается много различных комплексных средств растительного происхождения с витаминами, антиоксидантами и микроэлементами для лечения ФКМ и ПМС. Эти комплексные народные средства содержат активные вещества.

Фемигландин ГЛК + Е — природный комплексный препарат. В состав препарата входит масло вечерней примулы и витамин Е. Эффективно купирует масталгию при ФКМ и ПМС.

На практике используют также препараты *эпигаллат*, *фемикапс*, *мастофитон*.

8. Препараты растительного происхождения

Эта группа препаратов находит все более широкое применение на практике.

Циклодинон — растительный лекарственный препарат на основе прутняка обыкновенного. Препарат эффективен при нарушениях менструального цикла, связанных с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы, применяется при масталгии и ПМС [11].

Индиол — антиэстрогенный и противоопухолевый фитопрепарат из растений семейства крестоцветных. Препараты: *индиол Форто*, *индол Форте* используются для патогенетической

и противорецидивной терапии гиперпластических изменений в тканях МЖ и иных эстрогензависимых органов [21].

МамокламТ — препарат слоевищ ламинарии. Уменьшает проявления масталгии при ФКМ и ПМС, приводит к регрессии кист, нормализует процессы пролиферации эпителия МЖ.

Также используются: *стелла, мастофит, мамавит, мастофитон, алфит* (вечерний и утренний), *сплат, кошачий коготь, тыквеол*,

9. Цеолиты

Относятся к природным минералам. Нормализуют минеральный обмен, являются источником всех необходимых микро- и макроэлементов, выводят тяжелые металлы. Нормализует менструальный цикл, уменьшают проявления ФКМ, замедляют рост доброкачественных и злокачественных образований МЖ, репродуктивных органов.

В клинической практике используются *литовит-В, литовит-К, литовит-Ч*.

10. Другие биологически активные добавки (БАД)

Кламин — фитопрепарат из бурых водорослей — ламинарии сахаристой. Является природным источником йода, эффективно восстанавливая его дефицит в организме.

В качестве БАД-ов применяются: *мастовит, Келп, Брест Каре, фитолон, Макси Байкал*. Указанные препараты обладают онкопрофилактическими, иммуно-стимулирующими, гепатопротекторными действиями, восстанавливают липидный обмен, снижают болевой синдром и применяются в комплексном лечении ФКМ [11].

Хирургическое лечение

Основным методом хирургического лечения узловой формы ФКМ в настоящее время является секторальная резекция МЖ, заключающаяся в удалении сектора МЖ с локализованным участком и гистологическим исследованием макрорепарата [7, 18].

Показания к хирургическому лечению ФКМ [21]:

- узловые формы ФКМ, определяющиеся свыше 3-х менструальных циклов;
- наличие микрокальцинатов на РМГ;
- сомнительные данные ТАБ или соге-биопсии [12].

После хирургического лечения пациентки с ФКМ нуждаются в обязательном проведении консервативного лечения и динамическом наблюдении.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Андреева, Е. Н. Доброкачественные дисплазии молочных желез: патогенетический вектор лечения. Обзор

исследований, клинические рекомендации: информационный бюллетень / Е. Н. Андреева, Н. И. Рожкова, Д. А. Соколова. — М.: StatusPraesens, 2016. — 24 с.

2. Арабачян, М. И. Эволюция методов лечения кистозной формы мастопатии / М. И. Арабачян, В. И. Соловьев, А. В. Борсуков // Вест. Смоленской гос. мед. академии. — 2018. — Т. 17, № 4. — С. 151–156.
3. Бахмацкая, М. С. Современные аспекты гормональной терапии в лечении мастопатии и профилактике развития РМЖ // Forcipe. — 2019. — № Приложение. — С. 132–133.
4. Беспалов, В. Г. Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения / В. Г. Беспалов, Е. И. Ковалевская // Гинекология. — 2019. — Т. 21, № 1. — С. 52–58.
5. Василькевич, М. И. Синдром выделения из соска молочной железы // Forcipe. — 2019. — № Приложение. — С. 630–631.
6. Гинекология: национальное руководство / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 1008 с.
7. Гусейнов, А. З. Основы маммологии / А. З. Гусейнов, Д. А. Истомин, Т. А. Гусейнов. — СПб–Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. — 258 с.
8. Доброкачественные заболевания молочной железы. Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 272 с.
9. Есенкулова, С. А. Натуральные антиоксиданты в лечении диффузной мастопатии / С. А. Есенкулова, А. К. Джакипбаева, Г. С. Игисинова // Вест. Казах. Национ. мед. ун-та. — 2019. — № 1. — С. 129–130.
10. Клинические рекомендации Российского общества онкомаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез / И. В. Высоцкая, В. П. Летягин, В. Г. Черенков [и др.] // Опухоли женской репродукт. системы. — 2016. — Т. 12, № 3. — С. 43–52.
11. Кулагина, Н. В. Фитотерапия циклической масталгии у пациенток с диффузной доброкачественной дисплазией молочных желез и предменструальным синдромом / Н. В. Кулагина // Мед. совет. — 2019. — № 6. — С. 136–140.
12. Мастопатии / Н. И. Рожкова, А. Д. Каприн, Е. Н. Андреева. Под ред. Н. И. Рожковой и А. Д. Каприна. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 320 с.
13. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / под ред. В. Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медиабюро Статус Презенс, 2017. — 352 с.
14. Муйжнек, Е. Л. Фибросклероз и склерозирующий аденоз с микрокальцинатами в молочной железе. Молекулярный патогенез, своевременная диагностика и лечение / Е. Л. Муйжнек, В. И. Киселев, О. Э. Якобс // Research'n Practical Medicine Journal. — 2019. — Т. 6, № 2. — С. 75–85.

15. Мусина, Е. В. Возможности применения бигуанидов при фиброзно-кистозной болезни у женщин репродуктивного возраста / Е. В. Мусина, И. Ю. Коган // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68 (3). — С. 35–40.
16. Наумова, Л. А. Кистогенез. Клеточно-молекулярные механизмы пато- и морфогенеза / Л. А. Наумова // Вест. СурГУ. Медицина. — 2020. — № 1. — С. 59–65.
17. Прилепская, В. Н. Лестница жизни современной женщины: как сохранить здоровье. Возможности и перспективы фитотерапии (в помощь практикующему врачу) / В. Н. Прилепская, Е. Г. Назаренко // Гинекология. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 12–17.
18. Родионов, В. В. Доброкачественные заболевания молочных желез / В. В. Родионов, А. А. Сметник // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 1. — С. 90–100.
19. Рожкова, Н. И. Маммология: национальное руководство / Н. И. Рожкова, В. К. Боженко, А. Д. Каприн. Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 496 с.
20. Рожкова, Н. И. Молочная железа. Не оставлять без внимания. Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные представления / Н. И. Рожкова, А. А. Сотников, Л. С. Сотникова и др. — М.: Status Praesens, 2019. — 16 с.
21. Силаева, Е. А. Доброкачественная дисплазия молочных желез. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения: Практик. рук-во для врачей / Е. А. Силаева, А. А. Шмидт, Д. И. Гайворонских [и др.]. — СПб.: СпецЛит, 2018. — 78 с.

FIBROCYSTIC MASTOPATHY

A. Z. HUSEYNOV

The lecture provides information for specialist doctors: oncologists, surgeons, mammologists, general practitioners on the diagnosis and treatment of fibrocystic mastopathy. The current data on the etiology and pathogenesis, classification and clinic of the disease are presented, well-known and new diagnostic methods, advantages and disadvantages of each method are described in detail. Issues of differential diagnostics are highlighted, optimal tactics, methods of conservative and surgical treatment are proposed.

Keywords: *mammary gland, fibrocystic mastopathy, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics, treatment tactics, conservative treatment, surgical treatment.*

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НЕЛЕЧЕННОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И ФАТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

Б. М. БАРИЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Среди ревматических заболеваний особое место занимает системная красная волчанка (СКВ), это связано с многообразием клинических проявлений, что приводит к диагностическим трудностям на ранних этапах. В данной статье представлен клинический случай тяжелого течения СКВ, ранее не диагностированной и не леченной, с быстрым прогрессированием полиорганной недостаточности (поражение легких, сердечно-сосудистой системы, почек), приведшей к летальному исходу. Лечение пациентки проводилось в разных отделениях: онкологическом и хирургическом с абсцессом сальниковой сумки и стеатопанкреонекрозом, гематологическом — с трехростковой панцитопенией и гемолитической анемией, в ревматологическом и реанимационном отделениях. Данная клиническая ситуация демонстрирует важность своевременного установления нозологического диагноза, диагностики и лечения инфекций при СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, клинический случай, полиорганная недостаточность.

Актуальность

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание с многочисленными клиническими проявлениями и непредсказуемым течением, поражающее любые органы или системы, которое довольно часто развивается в течение нескольких месяцев или лет со стойкими или наоборот быстроменяющимися клиническими проявлениями, волнообразным течением, чередованием ремиссий и обострений [1].

Распространенность СКВ составляет 50–250 случаев на 100 тыс. населения, пик заболеваемости приходится на второе-третье десятилетие жизни [1]. Женщины детородного возраста страдают СКВ в 8–15 раз чаще мужчин; соотношение девочек и мальчиков ниже и составляет 3:1 [2].

Характерная особенность СКВ — разнообразие дебютов вариантов течения и клинических проявлений. Болезнь может дебютировать с одного или нескольких симптомов: необъяснимой лихорадки, похудания, анемии, артрита, поражения кожи, феномена Рейно, серозитов, почечной патологии, неврологических нарушений (судороги или хорея), рецидивирующих тромбозов. Клиническая картина может отличаться от «классических» описаний СКВ, что нередко вызывает диагностические затруднения. Не случайно СКВ называют «болезнью-хамелеоном» или «великим имитатором болезней» [2].

Известно, что для СКВ характерно преобладание иммунного ответа по гуморальному типу. В развитии СКВ существенную роль играет генетическая предрасположенность, реализующаяся на нескольких уровнях: дефекты механизмов, отвечающих за клиренс «апоптозных» клеток, и иммунная гиперреактивность. Фундаментом иммунопатологии СКВ является гиперпродукция аутоантител и иммунных комплексов, приводящих к системному ответу органов и тканей (миокардит, эндокардит, плеврит, нефрит и др.) [3].

Поражение сердечно-сосудистой системы при СКВ наиболее часто манифестирует кардиалгиями, сердцебиением, аритмиями и одышкой, которые могут быть обусловлены миокардитом или экссудативным перикардитом. Тяжелым осложнением является асептический эндокардит Либмана-Сакса [3]. Интерстициальный пневмонит, плеврит, альвеолит, легочный васкулит, легочная артериальная гипертензия относятся к частым видам поражения легких при СКВ. Острый интерстициальный пневмонит или люпус-пневмонит относятся к классическим проявлениям СКВ, характеризующимися фиброзирующим, преимущественно интерстициальным поражением легких, сопровождающимся развитием альвеолярно-капиллярных нарушений [1, 3]. Одним из тяжелых проявлений СКВ является волчаночный нефрит (ВН), в генезе которого лежит отложение на базальной мембране почек иммунных

депозитов, содержащих АТ к ДНК. Волчаночный нефрит определяется в соответствии с критериями ASR: персистирующая протеинурия более 0,5 г/сут и/или 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов или цилиндров в поле зрения при отсутствии инфекции мочевыводящих путей; дополнительно — данные биопсии с подтверждением ВН [1, 3].

Диагноз СКВ устанавливают на основании клинической картины, данных лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с классификационными критериями Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 г. Обязательно наличие не менее четырех критериев, среди которых должны присутствовать хотя бы один иммунологический (АНФ, АТ к ds ДНК, anty-Sm, aКЛ, низкий уровень С3, С4 компонентов комплемента, СН50) и хотя бы один клинический (поражение кожи, слизистых оболочек, алопеция, артрит, серозит, поражение почек, нейропсихические поражения, гемолитическая анемия) [1].

Ниже приводится клиническое наблюдение фатального исхода пациентки с СКВ с быстрым прогрессированием полиорганной недостаточности.

Клинический случай

Больная И., 42 лет, госпитализирована в ревматологическое отделение ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница» в сентябре 2019 г. с жалобами на повышение температуры тела до 38,5° С, общую слабость, эритему лица, миалгии, артралгии, утреннюю скованность в суставах около часа, отеки голеней, умеренную одышку.

Из анамнеза известно, что в мае 2018 года впервые появились боли в мышцах, слабость, повышение температуры тела до 39° С, похудание до 5 кг, увеличение шейных лимфоузлов, боли в эпигастрии. При дообследовании на амбулаторном этапе — выявлена анемия (Hb-91 г/л), ускорение СОЭ до 35 мм/ч, после чего направлена на госпитализацию в Калужский областной онкологический диспансер (КООД) для верификации диагноза. На уровне КООД (госпитализация в ноябре 2018 г.) пациентке проводились лабораторные и инструментальные методы исследования. Выявлена лейкопения (Л -2,6х10⁹/л), анемия (Hb-89 г/л), увеличение уровня острофазовых показателей воспаления (СОЭ- 33 мм/ч, СРБ- 149 мг/л), высокий уровень ЛДГ (около 1000 ед/л), визуализирована лимфаденопатия внутригрудная, внутрибрюшная и периферическая, асцит. Выполнено гистологическое исследование лимфатического узла, которое убедительного диагностического результата не дало. Для уточнения диагноза выполнена диагностическая лапароскопия — выявлен абсцесс сальниковой сумки, стеатонекроз в области тела и головки поджелудочной железы — получено 50 мл гноя, выполнено вскрытие абсцесса сальниковой

сумки, некротическая эктотомия, санация, дренирование сальниковой сумки, малого таза, в сальниковую сумку установлены дренажи. В послеоперационном периоде налажена активная система промывания полости абсцесса. Проводилась антибактериальная терапия. 24.12.18 консультирована хирургом КОКБ и для дальнейшего лечения переведена в хирургическое отделение КОКБ. С 24.12.18 по 26.12.18. находилась в отделении реанимации (АРО № 1) — проводилась интенсивная терапия, после стабилизации состояния 26.12.19. переведена в хирургическое отделение. 11.01.19. выполнена операция: лапаротомия, оментобурсостомия, некротическая эктотомия, дренирование брюшной полости, в послеоперационном периоде проводилась многокомпонентная согласованная терапия. На фоне проводимой терапии наступил регресс воспалительного процесса, произошла нормализация температуры тела. С февраля 2019 года по июль 2019 года пациентка жалоб не предъявляла, температура тела в пределах нормы, лекарственные препараты не принимала. С августа 2019 г. появились вышеуказанные жалобы и дискомфорт в эпигастрии. Проводилось лечение в БСМП с диагнозом хронический панкреатит, системная лимфаденопатия неясного генеза. В лабораторных показателях выявлена трехростковая панцитопения, осмотрена гематологом и для дальнейшего лечения переведена в гематологическое отделение КОКБ в связи с глубокой гемолитической анемией (Hb-71 г/л (2,6х10⁹/л), лейкопенией (1,55х10⁹/л) и тромбоцитопенией (115х10⁹/л). На уровне гематологического отделения дообследована, начата ГКС — терапия с положительным эффектом (нормализация температуры тела). При дообследовании — дважды положительны АТ к dsДНК, АНФ, проба Кумбса +. Консультирована заведующей ревматологическим отделением и переведена в ревматологическое отделение с диагнозом СКВ для дальнейшего лечения и обследования.

В анамнезе: хронический панкреатит. Наследственный анамнез: б/о. Гинекологический анамнез: тenses с 13 лет, регулярные, обильные; беременностей-2, роды-2.

При поступлении состояние тяжелое, сознание ясное, эмоционально лабильно. Рост — 167 см, вес- 62 кг. ИМТ- 22,14 кг/м². Температура тела 38° С. Кожные покровы: бледные, эритема лица. Видимые слизистые оболочки: энантемы нет, физиологической окраски, влажные, чистые. Периферические отеки: отеки голеней. Периферические лимфатические узлы: подмышечные увеличены до 3 см. Суставы визуально без изменений, при пальпации определяется болезненность (ВАШ- 70 мм) в суставах кистей, плечевых и коленных суставах. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних долях, хрипов нет. ЧДД-18 в мин. Тоны

сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 100 в мин, АД 100/60 мм рт ст. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез без особенностей. Данные лабораторного обследования при поступлении: анемия (Hb — 72 г/л, эритроц. — $2,52 \times 10^{12}/л$), лейкопения (л.- $1,56 \times 10^9/л$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево: п/я.-17%, тромбоцитопения — $94 \times 10^9/л$, СОЭ-20 мм/ч; гипоальбуминемия (общий белок- 49,8 г/л, альбумины- 48,1%), АлАТ-43 Ед/л, АсАТ- 104 Ед/л, щелочная фосфатаза- 58 Ед/л, гамма-глутамил-трансфераза-107 Ед/л, креатинин-89 мкмоль/л, мочевины- 14,1 ммоль/л, КФК- 32,0 ед/л, СРБ-398 мг/л, K^+ -4.63 ммоль/л, Na^+ -143 ммоль/л, ревмофактор-отрицательно, АТ к dsДНК положительно дважды, АНФ положительно во всех титрах. ANA — профиль: SS-A, Ro-52, АТ к нуклеосомам положительно. С3 комплемент — 21.18 (снижен), С4 комплемент — 11.8 (норма). Ат к кардиолипинам 7.79 — отрицательно. Проба Кумбса положительна дважды. Тропонин 156 нг/л.; ПТВ- 12,6 сек, ПТИ-112%, МНО-0,94, АЧТВ-26 сек. Антигены гепатитов В и С не выявлены. Антитела к ВИЧ не выявлены. Общий анализ мочи: протеинурия- 0,850 г/л, лейкоцитурия — 16 в п/з, эритроцитурия- 66 в п/з.

Электрокардиография: Синусовая тахикардия, ЧСС 109 в мин. Нормальное положение ЭОС. Очаговые изменения миокарда верхушечно — боковой стенки. СКТ ОГП и ОБП: Диссеминированный процесс в легких. ТВС? Пневмококк? Интраторакальная, подмышечная, забрюшинная лимфаденопатия. Двусторонний малый гидроторакс. Малый выпот в перикард. Малый асцит. Диффузный отек подкожной клетчатки. Рентгенография ОГК: Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Двусторонний экссудативный плеврит. Застой МКК. Рентгенография кистей и стоп: околоуставной остеопороз. УЗИ брюшной полости: Признаки выраженных диффузных изменений ткани печени, паренхимы обеих почек. Асцит! Отек стенок желчного пузыря. ЭХО — КГ: Кардиомегалия с умеренным снижением ФВ до 50% + распространение зоны гипокинеза миокарда ЛЖ и МЖП. умеренная легочная гипертензия. Небольшой атеросклероз аорты, АК и МК. Умеренный перикардальный выпот, плевральный выпот (слева 350–400мл, справа 600–700мл).

На 2 сутки пациентка переведена в АРО № 1 в связи с декомпенсацией состояния и нарастанием признаков полиорганной недостаточности для дальнейшего лечения и динамического наблюдения. Проводилась посиндромная симптоматическая терапия: пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг в/в капельно, восполнение альбумина, человеческий иммуноглобулин, трансфузия эритроцитарной массы по индивидуальному подбору, дезинтоксикационная

терапия, гепатопротективная терапия, мочегонные, антибиотикотерапия, гипотензивная терапия. Несмотря на проводимое лечение состояние оставалось тяжелым, на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности наступила смерть пациентки. Произведено патологоанатомическое вскрытие.

Диагноз:

Основной: Системная красная волчанка, острое течение, высокая степень активности, с поражением: кожи (эритема лица), суставов (артралгии), сердечно — сосудистой системы (кардиомиопатия, легочная гипертензия), легких (волчаночный пневмонит), серозных оболочек — полисерозит (выпотной двусторонний плеврит, перикардит, асцит), почек — волчаночный нефрит (протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия), системы крови — гематологические нарушения (лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия (Проба Кумбса «+»)) и иммунологические нарушения (АТ к ДНК положительно дважды. АНФ положительно во всех титрах, ANA — профиль: SS-A, Ro-52, АТ к нуклеосомам положительно. С3 комплемент- 21.18(снижен)).

Осложнение: ДВС — синдром. Двусторонняя нижнедолевая нозокомиальная пневмония на фоне вторичного иммунодефицита. Синдром полиорганной недостаточности. Отек легких. Отек головного мозга.

Сопутствующий: Артериальная гипертензия 2ст., риск 3. Атеросклероз аорты, АК, МК. Хронический панкреатит.

Заключение

В данном клиническом случае фатальный исход пациентки наступил вследствие прогрессирования полиорганной недостаточности на фоне аутоиммунного и инфекционного процессов. Вопреки затяжному течению заболевания и наличию в клинике полиорганной симптоматики (боли в эпигастрии, артралгии, одышка, гематологические изменения) диагноз системного заболевания не рассматривался. В отделении ревматологии были проведены иммунологические исследования, которые подтвердили диагноз СКВ. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что диагноз СКВ является сложной проблемой с прогнозируемым тяжелым исходом при ранее не диагностированном и нелеченном процессе, особенно при имеющейся неспецифической клинике в дебюте заболевания. Пациенты с неясным диагнозом и признаками системного поражения требуют пристального внимания на всех этапах обращения за медицинской помощью и нуждаются в осмыслении и анализе жалоб, анамнеза, клинических и лабораторных показателей, факторов риска. Инфекции на фоне активного аутоиммунного процесса протекают атипично, являясь причиной летальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Клюквина Н. Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения. Современная ревматология. 2011;5(4):25–30.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология /под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 448 с.
3. Ревматология: руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В. А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 720 с.

CLINICAL OBSERVATION OF UNTREATED SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH INFECTIOUS COMPLICATIONS AND FATAL OUTCOME

B. M. BARIEVA

Among rheumatic diseases, a special place is occupied by systemic lupus erythematosus (SLE), this is due to its variety of clinical nonspecific manifestations, which leads to diagnostic difficulties in the early stages. This article presents a clinical case of severe SLE, previously not diagnosed and untreated, with the rapid progression of multiple organ failure (damage to the lungs, cardiovascular system, kidneys), which led to death. Previously, the patient was treated in the oncology and surgical departments with an abscess of the omental bursa and steatopancreonecrosis, later she was hospitalized in the hematology department with three-growth pancytopenia and hemolytic anemia, and from there transferred to the rheumatology department. This clinical situation demonstrates the importance of timely diagnosis, diagnosis and treatment of SLE.

Keywords: *systemic lupus erythematosus, clinical case, multiple organ failure.*

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С ОСТЕОПОРОЗОМ, РЕЗИСТЕНТНЫМ К ТЕРАПИИ

Е. С. ПАНИНА, Е. А. БЕЛЯЕВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

Системный остеопороз — прогрессирующее мультифакториальное метаболическое заболевание скелета, требующее активной терапии для предотвращения низкоэнергетических переломов. При обращении пациентов с коморбидностью за медицинской помощью в стадии развития осложнений, подбор терапии может представлять сложности. В случае неэффективности и/или противопоказаний к приему лекарственных средств определенных фармакологических групп может быть назначено лечение с использованием не только антирезорбтивных и костнометаболических препаратов в монотерапии, но и их комбинации.

Ключевые слова: остеопороз, компрессионные переломы, деносуаб, терипаратид.

Остеопороз представляет собой системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением микроархитектоники костной ткани и повышением риска низкоэнергетических переломов [1, 5, 6]. К низкоэнергетическим относятся те варианты переломов, которые происходят при минимальной травме или в отсутствие травм. Минимальной травмой считается падение с высоты собственного роста [5, 6].

Значимость проблемы остеопороза сложно переоценить, поскольку он распространен среди представителей всех рас на всех континентах и затрагивает наиболее уязвимую группу — лиц пожилого и старческого возраста. Последствия перенесенных переломов негативно влияют на качество жизни, могут приводить к инвалидизации и преждевременной смерти [2, 3].

Каждую минуту на территории РФ происходит 7 переломов позвонков и каждые 5 минут — перелом проксимального отдела бедра, ассоциированные с остеопорозом. Летальность в первый год после перелома бедра по данным эпидемиологических исследований составляет от 45 до 54%. Ожидается, что к 2030 году число остеопоротических переломов бедра достигнет 144 тыс. случаев в год [1, 6, 14].

Терапия остеопороза осложняется поздним обращением и низкой комплаентностью пациентов.

При установленном диагнозе терапия остеопороза проводится на протяжении длительного периода — это годы и десятилетия [1, 4, 5].

Традиционно для лечения применяются несколько групп препаратов: к препаратам первой линии относятся бисфосфонаты, деносуаб и терипаратид. Препаратами второй линии являются стронция ранелат и альфакальцидол [5, 6, 7, 9].

Бисфосфонаты относятся к аналогам пирофосфата. Их фармакологический эффект направлен на ускорение апоптоза остеокластов и замедление костной резорбции. Наибольшим антирезорбтивным действием обладает золендроновая кислота [6, 7, 9].

Деносуаб — человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANCL). Его эффект схож с действием эндогенного остеопротегерина. Под действием деносуаба подавляется образование, функционирование и выживание остеокластов. Это и обуславливает его мощное антирезорбтивное действие. Прирост минеральной плотности кости под влиянием деносуаба выражен в большей степени по сравнению с бисфосфонатами [8, 9, 10, 12].

Препаратом костно-анаболической терапии является терипаратид, который представляет собой фрагмент молекулы паратиреоидного гормона 1–34. Препарат влияет на дифференцировку, пролиферацию, активность остеобластов и увеличение продолжительности их жизни. Абсолютными противопоказаниями к назначению терипаратида являются: гиперкальцемию, болезнь Педжета, злокачественные новообразования печени, поджелудочной железы, костной системы, метастазы в кости, беременность и кормление грудью [6, 13, 14].

Перед назначением терипаратида исследуется содержание кальция в сыворотке крови, 25 (ОН) D, щелочной фосфатазы (должны быть в пределах референсных значений, клиренса креатинина (скорость клубочковой фильтрации должна быть не менее 40 мл/мин), паратгормона. Подбор тера-

пии может стать сложной проблемой у пациентов с быстрым прогрессирующим остеопорозом, осложненным переломами, в условиях мультиморбидности [9, 10, 12, 13, 14].

Рассмотрим клинический случай остеопороза у коморбидной пациентки.

Пациентка С. 1955 года рождения (64 года), поступила в ревматологическое отделение ТОКБ 05.09.2019 г. с жалобами на: боли в грудном отделе позвоночника, усиливающиеся при движении и поворотах тела.

Из анамнеза известно: Менопауза в 2005 г. (в возрасте 50 лет). В 2015 г. (60 лет) поставлен диагноз «Миастенический синдром Ламберта-Итона», проводилась терапия метипредом 100 мг ежедневно около 3х месяцев, далее с постепенным медленным снижением дозы, в настоящее время принимает метипред 16 мг через день.

По результатам денситометрии в 2016 г. (МПКТ: поясничный отдел Т — 3,2) поставлен диагноз «Системный остеопороз без патологических переломов», рекомендована терапия препаратами кальция, холекальциферолом, деносуабом 60 мг 1 раз в 6 месяцев. На фоне приема препаратов кальция, витамина Д — гиперемия голеней, выраженный кожный зуд.

Терапия деносуабом 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев регулярно в 2016–2017 гг.

С февраля 2019г беспокоят боли в грудном отделе позвоночника, за медицинской помощью обратилась в апреле 2019 г., на РКТ грудного отдела позвоночника выявлены признаки компрессионных переломов Тн6, Тн9. Денситометрия от апреля 2019 г.: МПКТ поясничный отдел Ткр — 3,1. Консультирована ревматологом КДЦ. Госпитализирована в ревматологическое отделение ТОКБ для продолжения терапии Деносуабом.

AN.VITAE: росла и развивалась нормально.

Из перенесенных заболеваний помнит: Аутоиммунный миастенический синдром Ламберта-Итона в настоящее время терапия метипредом 16мг через день), СД 2 типа с 2018 г.(терапия Глюкофаж 500мг в день приема Медрола) Артериальная гипертензия длительно, с максимальным АД 160/100мм.рт.ст., адаптирована к 120/80мм.рт.ст., принимает Торасемид 5 мг утром.

Гемморагический цистит с исходом в микроцистис, облитерацией тазовых отделов мочеточников., двусторонняя нефростомия в 2017 г. 01.11.2018 в условиях Рязанской областной клинической больницы выполнена верхняя гемирезекция мочевого пузыря, пластика мочевого пузыря и тазовых отделов мочеточников сегментом подвздошной кишки. На 1-е сутки п/о периода — форникальное кровотечение из левой почки. 02.11.2018 релапаротомия, ревизия ор-

ганов брюшной полости, данных за продолжающееся кровотечение не получено. Нефростомы справа и слева удалены. Иссечены нефростомические ходы слева и справа под местной анестезией, слева сформировался наружный мочевого свищ — наложен накожный уроприемник. 05.11.18г несостоятельность швов апоневроза прямой мышцы живота. подкожная эвентрация — ушита. 28.11.2018 обострение обструктивного пиелонефрита, усиление тонкокишечного отделяемого по наружному тонкокишечному свищу. 02.12.2018 релапаротомия с иссечением свищесущей петли подвздошной кишки, илеоанастомозом конец-в-конец, ревизия забрюшинного пространства слева, резекция и реконструкция на однопетлевом стенке левого уретроилеоанастомоза, ликвидация нефростомы слева.

ЯБ, туберкулез, вирусные гепатиты отрицает. Наследственность неотягощена.

Аллергоанамнез: препараты кальция, витамин Д — покраснение, зуд голеней.

При поступлении общее состояние средней степени тяжести, обусловлено болевым синдромом. Сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Питание повышенное, рост 152см, вес 69 кг, ИМТ 29,9 кг/м². Кожные покровы чистые, бледноваты, периферические л/узлы не увеличены. Отеки: нет. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД — 16 в мин. Тоны сердца приглушены. Ритм правильный. Шумов нет. ЧСС — 72 в мин. АД — 140/80 мм.рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот увеличен в объеме за счет жировой клетчатки, п/о рубец по срединной линии — келлоидный, при пальпации мягкий б/болезненный, печень не увеличена, селезенка б/о. Стул регулярный, кал оформленный. Поколачивание поясничной области безболезненно, дизурических расстройств нет.

ЛОКАЛЬНО: Физиологические изгибы позвоночника — усилен грудной кифоз, пальпация паравerteбральных точек болезненна в грудном отделе.

Плечевой пояс: Артритов нет.

Тазовый пояс: Артритов нет.

За время госпитализации проведен ряд лабораторных и инструментальных методов обследования.

ИФА на сифилис, ВИЧ, гепатит В, гепатит С — отрицательно. Общий анализ крови — норма. Общий анализ мочи — лейкоцитурия 23 в п.зр, бактерии +. В биохимическом анализе крови: снижен общий белок 59 г/л, кальций общий 2,01ммоль/л (при норме 2,15–2,81), в остальном — без особенностей.

Денситометрия от апреля 2019 г.: МПКТ поясничный отдел Т — 3,1. Флюорография: патологии не выявлено. ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 95 в мин. Полугоризонтальная ЭОС.

РКТ грудного отдела позвоночника: КТ-картина давних компрессионных переломов тел Th6, Th9.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных осмотра, лабораторных и инструментальных методов поставлен диагноз:

Основной: М80.0 Тяжелый системный остеопороз смешанного генеза (постменопауза, терапия ГКС, СД 2 типа, ХБП) с патологическими переломами осевого скелета (компрессионные переломы тел Th6, Th9), с максимальной потерей МПКТ в области позвоночника (Ткр. —3,1 по данным денситометрии от 2019 г.), леченный деносумабом. Гипокальцемия.

Фоновый: G70.8 Аутоиммунный миастенический синдром Ламберта-Итона. Медикаментозный гиперкортицизм. СД 2 типа без инсулинопотребности.

Сопутствующий: I11.9 Артериальная гипертензия 2ст., 2 ст, риск 3.

N30.8 Гемморагический цистит с исходом в микроцистит, облитерацией тазовых отделов мочеочников, верхняя гемирезекция мочевого пузыря, пластика мочевого пузыря и тазовых отделов мочеочников сегментом подвздошной кишки от 01.11.2018 г. Хронический пиелонефрит, ХБП 2.

Проведено лечение: «Пролиа» (Деносумаб) 60мг п/к, метипред 16мг/сутки через день, омега-3, торасемид, лозартран, глюкофаж, канефрон.

За время госпитализации выполнена плановая инъекция деносумаба, перенесла удовлетворительно. С учетом компрессионных переломов, отсутствия положительной динамики на фоне приема деносумаба, рекомендована коррекция терапии. На 2020 г. включена в списки обеспечения терипаратидом.

С учетом подозрений на вторичный аутоиммунный генез миастенического синдрома, рекомендовано дообследование: анализ крови на АНФ Нер-2, при положительном результате (более 1:320), развернутый АНА иммуноблот.

Требуется динамическое наблюдение невролога, эндокринолога, уролога, ревматолога.

Рекомендации:

— Наблюдение ревматолога (терапевта), эндокринолога, невролога, уролога по месту жительства.

— Ежедневно ЛФК.

— Ношение полужесткого грудно-поясничного корсета при физической нагрузке, ортопедической обуви. Избегание падений.

— Местно на позвоночник мази с НПВП: Долгит, Дип-релиф, Вольтарен, Найз-гель.

— При болях в позвоночнике: Целебрекс 200 мг по 1 капсуле 1–2 раза в день или Мовалис (Мелоксикам)

7,5–15мг/сут. после еды или Аэртал 100мг по 1 таб. 2 раза после еды + Омепразол 20мг 2 раза за 30 минут до еды.

— При выраженном болевом синдроме в позвоночнике — Грамадол 50мг 1–4 раза в день.

— Употребление в пищу продуктов, богатых кальцием: кисломолочные продукты, сыры, рыба. Кальция карбонат порошок 5 г — 1 раз в день после еды.

— Лориста 25мг — по 1 таб. 1–2 раза в день, Торасемид 2,5 мг утром. Ежедневный контроль АД, ЧСС (целевое АД < 140/90 мм.рт.ст., целевая ЧСС в покое 60–70 уд. в мин).

— Кардиомагнил 75мг — вечером после еды.

— Канефрон — по 2 драже 3 раза в день 3 недели, курс 4 раза в год. Контроль общего анализа мочи через 10 дней.

— Денситометрия в КДЦ 1 раз в год планово.

— Контроль общего анализа крови, общего анализа мочи, СРБ, общего белка, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, мочевой кислоты через 3 месяца.

— Контроль уровня общего кальция, кальция ионизированного через 3 месяца.

— анализ крови на АНФ-Нер-2, при положительном результате АНА иммуноблот.

— Консультация Ревматолога КДЦ через 3 месяца с результатами свежих анализов, при положительном анализе крови на АНФ Нер-2, иммуноблота.

Несмотря на то, что при постменопаузальном и стероидном остеопорозе предпочтительно назначение бисфосфонатов, у данной пациентки была выбрана верная тактика лечения с учетом ее коморбидности. Тяжелая патология почек является противопоказанием для применения бисфосфонатов, экскреция которых осуществляется почками. Препаратом выбора у подобных пациентов служит деносумаб [5, 7, 9, 14]. Отсутствие эффекта от проводимой терапии может быть связано и с нарушением метаболизма витамина D при почечной патологии. Нативные формы витамина D могут быть малоэффективны по сравнению с альфакальцициолом, который в данном случае показан пациентке [9, 10, 13, 14, 15].

Перед сменой терапии целесообразно оценить уровень 25 (ОН D) и маркеров костного метаболизма.

У представленной пациентки ввиду особенности случая может обсуждаться вопрос совместного применения терипаратида и деносумаба. Комбинация антирезорбтивного и костнометаболического препарата была изучена в исследовании DATA и продемонстрировала потенцирование положительного эффекта терапии в отношении предупреждения переломов [14, 15].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Руководство по остеопорозу/ под ред. Л. И. Беневоленской. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 524 с.
2. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: практическое руководство. — Издание 2-е, перераб. и доп. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — 196 с.
3. Проблема остеопороза в ревматологии. — Насонов Е. Л., Скрипникова И. А., Насонова В. А. -М.: СТИН, 1997. — 429 с.
4. Риггз Б.Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. — М. — СПб.: ЗАО Изд. БИНОМ, Невский диалект, 2000—560 с.
5. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей/под ред. В. И. Мазурова, О. М. Лесняк
6. Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е.Л. Насонова. — М.; ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 464 с.
7. Ревматические заболевания. В 3 т. Т II. Заболевания костей и суставов: руководство/ под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. 16. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. Под ред. Е.Л. Насонова, В. А. Насоновой, Ю. А. Олюнина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 520 с., ил.
8. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход./Кевин Пайл, Ли Кеннеди; пер. с англ. Под ред. Н. А. Шостак. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 368 с.
9. Клинические рекомендации по остеопорозу, 2017 г., Москва, 101 с.
10. Райнер Баргл. Остеопороз. Профилактика, диагностика, лечение/пер. с нем. Под ред. О. М. Лесняк. — М.; ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 288 с.
11. Общая врачебная практика по Джону Нобелю. Под ред. Дж. Нобеля. Пер. с англ. — М.; Практика, 2005. — 424 с.
12. А.Хахим, Г. Клуни, И Хак. Справочник по ревматологии./пер. с англ.; — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 560 с.: ил.
13. Секреты ревматологии/под ред. Стерлинга Дж. Уэста; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк. — М., ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 760 с.
14. Лесняк О. М. Остеопороз. Краткое руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 224 с.
15. Давид М. Рейд Справочник по остеопорозу/ пер. с англ. под ред. Л. Я. Рожинской. — М.: Практическая медицина, 2015. — 128 с.

CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH THERAPY-RESISTANT OSTEOPOROSIS

E. S. PANINA, E. A. BELYAEVA

Systemic osteoporosis is a progressive multifactorial metabolic disease of the skeleton that requires active therapy to prevent low-energy fractures. When patients with comorbidity seek medical care at the stage of development of complications, the selection of therapy can be difficult. In case of ineffectiveness and / or contraindications to the use of drugs of certain pharmacological groups, treatment may be prescribed using not only antiresorptive and bone-metabolic drugs in monotherapy, but also their combination.

Keywords: osteoporosis, compression fractures, denosumab, teriparatide.

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ТОЛУОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*ACHILLED MILLEFOLIUM L.*, СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ — *ASTERACEAE*) (сообщение II)

В. В. ПЛАТОНОВ¹, А. А. ХАДАРЦЕВ², Г. Т. СУХИХ³, В. Е. ФРАНКЕВИЧ³,
В. А. ДУНАЕВ², М. В. ВОЛОЧАЕВА³, Ф. С. ДАТИЕВА⁴

¹ ООО «Террапроминвест», Тула

² Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. В. И. Кулакова, Москва

⁴ ИМБИ Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ, Респ. Северная Осетия-Алания

Цель исследования — детальное изучение химического состава органического вещества тысячелистника обыкновенного с целью установления основных биохимических процессов, ответственных за формирование состава последнего. **Материалы и методы исследования.** Химический состав толуольного экстракта тысячелистника обыкновенного исследовался хромато-масс-спектрометрии при следующих условиях. Газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11. Приведены результаты изучения химического состава толуольного экстракта-продукта последовательной исчерпывающей экстракции тысячелистника обыкновенного методом хромато-масс-спектрометрии, позволившей идентифицировать 129 индивидуальных соединений, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, рассчитан структурно-групповой состав экстракта. **Результаты и их обсуждение.** Основу экстракта определяют углеводороды, сложные эфиры, стерины и карбоновые кислоты, на долю которых приходится: 43,59; 15,47; 15,33 и 7,59 (масс.% от экстракта), соответственно содержание кетонов, спиртов, альдегидов и кремнийорганических соединений — 3,77; 2,77; 1,68 и 6,49 (масс.% от экстракта). Присутствие фенолов и гликозидов не установлено; фрагменты фурана и пирана входят в состав структур отдельных спиртов и кетонов. Основываясь на особенности химического состава, можно утверждать, что фармакологическое действие толуольного экстракта тысячелистника обыкновенного определяется именно содержанием углеводородов, при доминировании алкенов, алкинов, аренов и циклоалканов; стеринов типа: *Betulin*, *Lupeol*, γ -*Sitosterol* и *Sitostenon*, *Campesterol*, *24-Noroleana-3.12-dien*; карбоновых кислот, содержащих в углеводородной цепи до трех двойных и тройных связей, а также сложных эфиров, преимущественно образованных *Oxalic* и *Benzeneacetic acid*. Несомненно, определенный вклад в направленность фармакологического действия данного экстракта, вносят кремнийорганические соединения, доля которых — 6,49 (масс.% от экстракта).

Ключевые слова: экстракт, масс-спектрометрия, структурно-групповой состав..

Цель исследования — детальное изучение химического состава органического вещества тысячелистника обыкновенного с целью установления основных биохимических процессов, ответственных за формирование состава последнего; расширение набора соединений к уже известным в литературе

по фитотерапии лекарственных растений, определение новых направлений фармакологического действия препаратов на основе тысячелистника обыкновенного, с учетом вновь полученных сведений химического состава его толуольного экстракта.

Подробная характеристика лекарственного растения — тысячелистник обыкновенный, его химический состав, фармакологическое действие даны в [1–11].

Материалы и методы исследования. Твёрдый остаток сырья после его экстракции н-гексаном высушивался до постоянной массы, взвешивался и подвергался экстракции толуолом в аппарате Сокслета. Экстракция при температуре кипения толуола продолжалась до достижения значения коэффициента преломления последнего равного его исходному значению. Продолжительность экстракции составила 24 часа. Затем толуол отгонялся в вакуумном роторном испарителе, остаток в виде тёмно-зелёного маслянистого продукта дополнительно выдерживался в вакуумном сушильном шкафу до полного удаления толуола, охлаждался и взвешивался, с определением выхода экстракта.

Химический состав толуольного экстракта тысячелистника обыкновенного исследовался хромато-масс-спектрометрией при следующих условиях.

Газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11.

Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка ZB-5MS (30м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура инжектора 280 °С, газ-носитель — гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин.

Регистрация аналитических сигналов проводилась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250 °С, соответственно, электронная ионизация (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма толуольного экстракта дана на рис. 1.

Перечень идентифицированных индивидуальных соединений, их количественное содержание приведены в табл., которая была использована для расчета структурно-группового состава экстракта.

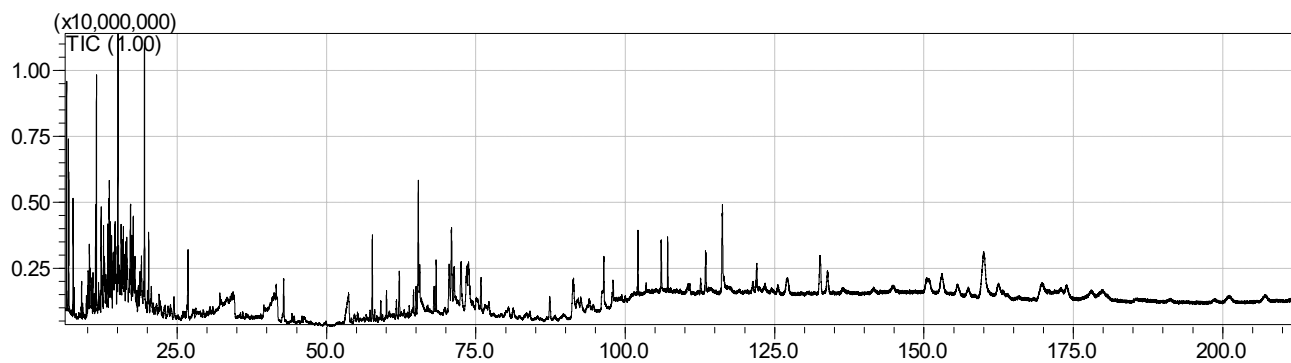


Рис. Хроматограмма

Таблица

Список соединений			Таблица		
1	6.502	1,76 Ethylbenzene	15	11.342	1,11 Benzene, 1,2,3-trimethyl-
2	6.807	1,19 o-Xylene	16	11.495	1,75 Oxalic acid, isobutyl octyl ester
3	6.849	1,09 p-Xylene	17	11.853	0,37 Ethane, 1-(9-borabicyclo[3.3.1]non-9-yl)oxy-2-phenyl-
4	7.785	0,21 Octane, 2,5,6-trimethyl-	18	12.138	0,2 Pentane, 2,2,3,4-tetramethyl-
5	8.998	0,31 Octane, 2,3,7-trimethyl-	19	12.323	0,52 Benzene, 1-ethyl-2-methyl-
6	9.195	0,16 1-Hexene, 3,5,5-trimethyl-	20	12.674	0,74 Cyclopentane, 1-methyl-2-(2-propenyl)-, trans-
7	9.799	0,24 Benzene, propyl-	21	12.786	0,47 Cyclopentane, butyl-
8	9.926	0,17 Cyclopentane, 1-butyl-2-ethyl-	22	12.858	0,32 Decane, 3,7-dimethyl-
9	10.032	0,22 Heptane, 1,1'-oxybis-	23	12.917	0,14 5-Undecene, 4-methyl-
10	10.164	0,22 Nonane, 2-methyl-	24	13.081	0,32 Cyclopentane, 1-butyl-2-propyl-
11	10.307	0,67 Benzoylformic acid	25	13.276	0,32 Benzene, 1,2-diethyl-
12	10.400	0,68 Octane, 2,3,6-trimethyl-	26	13.384	0,83 Benzene, 1-methyl-3-propyl-
13	10.896	0,36 Cyclopentane, 1,2-dimethyl-3-(1-methylethyl)-	27	13.520	0,37 3-Undecene, 6-methyl-, (E)-
14	11.146	0,14 Cyclopropane, 1,1-dimethyl-2-(2-methyl-2-propenyl)-	28	13.568	0,93 Benzene, butyl-
			29	13.640	1,66 Oxalic acid, 2-ethylhexyl ethyl ester

30	13.806	0,78	Sulfurous acid, decyl 2-ethylhexyl ester	71	26.287	0,12	Benzene, (2,2-dimethyl-1-methylenepropyl)-
31	13.880	0,72	Benzene, 1-methyl-4-propyl-	72	28.092	0,22	1,3-Cyclopentadiene, 5,5-dimethyl-2-ethyl-
32	14.019	0,71	Decane, 3-methyl-	73	32.164	0,33	Hexadecane
33	14.271	0,57	Benzene, 1-ethyl-2,3-dimethyl-	74	35.976	0,18	3,6-Heptadien-2-ol, 2,5,5-trimethyl-, (E)-
34	14.385	0,6	p-Cymene	75	39.507	0,23	.alpha.-Guaiene
35	14.457	0,21	Benzene, (2-methyl-1-propenyl)-	76	42.815	0,81	1-Naphthalenol, 1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-1,6-dimethyl-4-(1-methylethyl)-, [1R-(1.alpha.,4.beta.,4a.beta.,8a.beta.)]-
36	14.530	0,55	Cycloheptane, methyl-	77	44.223	0,24	2-(4a,8-Dimethyl-2,3,4,5,6,8a-hexahydro-1H-naphthalen-2-yl)propan-2-ol
37	14.599	1,04	Benzene, 4-ethyl-1,2-dimethyl-	78	45.911	0,13	Sesquiceneole
38	14.717	0,61	Cyclopentaneethanol,.beta.,2,3-trimethyl-	79	49.903	0,12	Chamazulene
39	14.800	0,32	1,12-Tridecadiene	80	53.695	2,2	Cyclohexasiloxane, dodecamethyl-
40	14.926	0,39	Cycloheptanemethanol	81	54.143	0,15	2,3,3-Trimethyl-2-(3-methylbuta-1,3-dienyl)-6-methylenecyclohexanone
41	15.075	4,26	Oxalic acid, isobutyl nonyl ester	82	55.189	0,23	2-Propanol, 1-chloro-, phosphate (3:1)
42	15.154	0,56	Benzene, (1,1-dimethylpropyl)-	83	56.655	0,15	cis, cis-7,10,-Hexadecadienal
43	15.453	0,32	Butyric acid, 2-phenyl-, dec-2-yl ester	84	57.282	0,25	2-Butenal, 2-methyl-4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-
44	15.621	0,97	Cyclodecene, 1-methyl-	85	57.651	1,42	3-Octadecyne
45	15.764	0,56	(1R,5S,6R)-2,7,7-Trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-6-yl acetate	86	58.048	0,27	2-Pentadecanone, 6,10,14-trimethyl-
46	15.899	0,47	Benzene, 1,2,4,5-tetramethyl-	87	59.079	0,32	7-Octadecyne, 2-methyl-
47	16.009	0,64	1-Undecene, 4-methyl-	88	59.396	0,1	(1R,7S, E)-7-Isopropyl-4,10-dimethylenecyclodec-5-enol
48	16.210	0,39	trans-Decalin, 2-methyl-	89	60.050	0,44	3-Eicosyne
49	16.413	0,79	Vinylcyclohexyl ether	90	61.699	0,35	Isoaromadendrene epoxide
50	16.566	0,86	3-Tetradecene, (E)-	91	62.163	0,97	Octasiloxane, 1,1,3,3,5,5,7,7,9,9,11,11,13,13,15,15-hexadecamethyl-
51	16.671	0,76	Benzene, 1-methyl-2-(2-propenyl)-	92	63.859	0,24	Dibutyl phthalate
52	17.042	0,24	1H-Indene, 2,3-dihydro-4-methyl-	93	64.560	0,45	Cycloheptane, 4-methylene-1-methyl-2-(2-methyl-1-propen-1-yl)-1-vinyl-
53	17.206	1,93	(S, E)-2,5-Dimethyl-4-vinylhexa-2,5-dien-1-yl acetate	94	64.977	0,44	2,6-Dimethyl-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-2,6-dien-1-ol
54	17.406	0,68	Benzeneacetic acid, 3-tetradecyl ester	95	65.369	3,09	n-Hexadecanoic acid
55	17.509	0,41	Benzene, 1,3-diethyl-5-methyl-	96	65.600	0,68	Ethyl tridecanoate
56	17.647	1,01	1-Iodo-2-methylnonane	97	67.983	0,59	Estafiatin
57	17.798	0,46	Benzene, 1-methyl-4-(2-methylpropyl)-	98	68.337	0,78	Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-
58	17.945	0,59	Undecane, 3-methyl-	99	70.922	2,04	10,12,14-Nonacosatriynoic acid
59	18.226	0,21	p-Toluic acid, 2,6-dimethylnon-1-en-3-yn-5-yl ester	100	73.509	1,37	1,8,11-Heptadecatriene, (Z, Z)-
60	18.495	0,55	9-Eicosyne	101	73.745	1,79	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z, Z, Z)-
61	18.766	0,36	5-Tetradecene, (E)-	102	77.165	0,65	Reynosin
62	19.011	1,37	2-Naphthalenol, 1,2-dihydro-, acetate	103	81.246	0,63	3.alpha.,4.beta.-Dihydroxy-1,5,7.alpha.(H),6.beta.(H)-guai-10(15),11(13)-dien-6,12-olide
63	19.367	0,26	Benzene, (3-methyl-2-butenyl)-				
64	19.533	3,53	Tridecane				
65	20.030	0,18	Dodecane, 1-chloro-				
66	20.245	0,94	Decane, 2,6,7-trimethyl-				
67	20.671	0,6	Cyclohexane, 1,2,4-trimethyl-				
68	21.000	0,28	(1-Methoxymethoxy-but-2-enyl)-benzene				
69	22.992	0,28	Tetradecane, 1-chloro-				
70	24.469	0,74	Dodecane, 2,7,10-trimethyl-				

104	84.031	0,45	Octadecane, 1-chloro-
105	93.966	0,36	5-Chlorovaleramide, N-(2-fluorophenyl)-
106	96.100	0,91	2-[4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hexa-1,3,5-trienyl]cyclohex-1-en-1-carboxaldehyde
107	97.780	0,29	1,7-Dimethyl-4-(1-methylethyl)cyclodecane
108	97.971	0,45	2-methyloctacosane
109	103.485	0,21	Ethanol, 2-(9-octadecenyloxy)-, (Z)-
110	112.611	0,37	Pentadecanal-
111	113.440	0,99	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-
112	116.253	2,47	Tetratetracontane
113	121.381	0,39	.alpha.-Amyrin
114	123.418	0,65	Carbonic acid, octadecyl vinyl ester
115	125.572	0,61	Cholesta-4,6-dien-3-ol, (3.beta.)-
116	127.174	1,65	.beta.-Sitosterol acetate
117	132.606	2,05	Dotriacontane, 1-iodo-
118	141.547	0,37	Campesterol
119	144.800	0,77	Stigmasterol
120	152.995	2,1	.gamma.-Sitosterol
121	155.598	1,45	24-Noroleana-3,12-diene
122	157.392	0,6	Acetic acid, 3-hydroxy-7-isopropenyl-1,4a-dimethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydronaphthalen-2-yl ester
123	160.023	3,35	4H-1-Benzopyran-4-one, 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxy-3,6,7-trimethoxy-
124	162.470	1,64	24-Norursa-3,12-diene
125	172.867	0,44	.gamma.-Sitostenone
126	173.896	1,55	Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane
127	178.010	1,3	1,1,6-trimethyl-3-methylene-2-(3,6,9,13-tetramethyl-6-ethenyl-10,14-dimethylene-pentadec-4-enyl)cyclohexane
128	180.033	2,4	Lupeol
129	201.199	1,03	Betulin

Распределение групп соединений толуольного экстракта следующее (масс.% от экстракта): углеводороды (43,59); сложные эфиры (15,47); стеринны (15,33), карбоновые кислоты (7,59); кремнийорганические соединения (6,49); кетоны (3,77); спирты (2,77); альдегида (1,68); фенолы и гликозиды — отсутствуют; фрагменты фурана и пирана входят в состав молекул отдельных спиртов и кетонов.

Состав углеводорода определяется содержанием (масс.% от экстракта): н-алканов ($C_{12}-C_{44}$) — 9,29; изоалканов (C_9-C_{29}) — 6,08; н-алкенов (C_9-C_{17}), содержащих от 1 до 3-х двойных связей (3,86); н-изоалкинов (C_{18}, C_{19}, C_{20}) — 2,70; аренов — 13,03

и циклоалканов, терпенов — 8,60; т.е. основная доля приходится на н- и изоалканы — 15,37; арены, в основном, алкилпроизводные бензола — 13,03 и циклоалканы — 8,60; алкенов и алкинов — 6,59.

Стерины характеризуются большим разнообразием по структуре, и соответственно, по физиологической активности. Наибольший интерес представляют *Betolin* (7.01), *Lupeol* (16.33), *24-Nororsa-3.12-dien* и *24-Noroleana-3.12-dien* (11.16 и 9,86), γ -*Sitosterol* (14.29) и *Stigmasterol* (6,24), β -*Sitosterol acetat* (11,22), *Cholesta-4,6-dien-3-ol* (3. β)-(4,12), *Campesterol* (2.52) (масс.% от суммы стериннов), определяющие широкий спектр фармакологического действия.

Особенностью карбоновых кислот является высокое содержание в их составе 9,12,15-*Octadecatrenoic acid* (Z, ZZ) (C_{18}) — в углеводородной цепи три двойных связей (23,58) и 10,12,14-*Nonacosatriynoic acid* (C_{29}) — три тройных связей (26,88), а также *Benzoylformic acid* (8,83) (масс.% от суммы кислот). На долю предельной жирной карбоновой кислоты: *Hexadecanoic acid* (C_{16}) приходится — 40,71 (масс.%).

Следующими поставщиками карбоновых кислот являются сложные эфиры, дающие при ферментативном биохимическом и кислотном гидролитическом гидролизе значительное количества щавелевой, на долю эфиров которой приходится — 49,56 (масс.% от суммы эфиров), серной и *Benzencacetic acid*, *n-Toluic acid*.

Спирты, содержащиеся в толуольном экстракте имеют достаточно сложное строение, например: *1-Naphthalcnol*, *1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-1,6-dimethyl-*, [1R-(1. α ,4. β .,4a. β .,8a. β .)]; *2,6-Dimethyl-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-2,6, dien-1-ol*; *Z-Naphthalenol*, *1,2-dihydro-*, *acetat*, *Cycloheptanemethanol*, *3,6,-Heptadien-2-ol,2,5,5-trimethyl-*, (E) и другие.

Среди альдегидов только *Pentadecanal* имеет простое строение, присутствует структура альдегида: *cis*, *cis-7,10-Hexaolecadienal*, содержащая две двойные связи, а также имеются соединения более сложного строения: *2-methyl-4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)*; *2-[4-methyl-6-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)hexa-1,3,5-trienyl]-cyclohex-1-en-1-carboxaldehyd*.

Кетоны представлены тремя соединениями: *2,3,-Trimethyl-2-(3-methylbuta-1,3-dienyl)-6-metgelenecyclohexanon*; *6,10,14-Tromethyl-2-Pentanon* и *4H-1-Benzopyran-4-one,2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxy-3,6,7-tremethoxy*.

Для толуольного экстракта тысячелистника обыкновенного характерно достаточно высокое содержание кремнийорганических соединений типа: *Cyclohexasiloxan*, *dodecamehtyl cyclooctasiloxan*, *hexadeecamethyl*, *cyclononasiloxan*, *octadecamethyl* и другие, что можно отметить особенностью биосинтеза органического вещества рассматриваемого лекарственного растения.

Анализ всего комплекса данных, полученных в результате изучения химического состава толуольного экстракта тысячелистника обыкновенного, структурно-группового распределения различных групп соединений, их количественного содержания, а самое, главное, особенностей структуры последних, позволяет сделать достаточно научно-обоснованный вывод о широком спектре и специфичности фармакологического действия экстракта.

Присутствие в составе углеводородной фракции полиеновых (=) и полииновых (=) структур предполагает появление цитотоксического, антимикробного, противовоспалительного, нейротоксического, радиопротекторной и противоопухолевой активности, а также фунгицидного, инсектицидного, противогрибкового свойства.

Betulin, *Lupolol*, α -*Sitostenon*, γ -*Sitosterol*, *Stigmasterol*, *Campesterol*, *Cholesta-4,6, dien-3-ol*, (3.β.) и другие соединения производные циклопентапергидрофенантрена, тритерпенов, включающие спиртовые, кетонные и карбоксильные функциональные группы, отвечают за построение внутренних мембран клеток, образуя комплексы с холестерином мембран эритроцитов увеличивают их проницаемость, оказывая гемолизирующее действие при прямом контакте с кровью; проявляют уникальные кардиотонические действие, повышают физическую и умственную работоспособность, улучшают функции эндокринных желез, стимулируют иммунитет, пищеварительные функции, обладают противосклеротическим и отхаркивающим действием и т.д.

Полиненасыщенные карбоновые кислоты, особенно линоленовая (три двойные связи), линолевая (две двойные связи) в организме легко превращаются в арахидоновую кислоту (четыре двойные связи). Данные кислоты, по-видимому, изначально не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей. Их нередко именуют витамином F, хотя строгим критериям, предъявляемым к витаминам, он не удовлетворяет. Отсутствие полиненасыщенных кислот сопровождается дерматитом, бесплодием, патогистологическим изменением в почках, снижением напряженности окисления и фосфорилирования, дыхательного контроля в митохондриях, гипергликемией, явной тенденцией к развитию атеросклероза.

В составе липидов арахидоновая кислота присутствует в мозге, печени; в фосфолипидах надпочечников, плазматической (внешней) мембране гепатоцитов (клеток печени), в наружной и внутренней мембранах митохондрий гепатоцитов. Метаболиты арахидоновой кислоты являются эндогенными лигандами каннабиноидных рецепторов. Наиболее важные из них — продукты неокислительного метаболизма арахидоновой кислоты, орхидонилэта-

ноламид (анандамид) и 2-арахидонилглицерин (2-АГ), которые выполняют функции нейромодулятора и нейромедиатора. В целом органические кислоты обладают широким спектром биологического действия на организм человека: антисептическим (бензольная и щавелевой кислоты, дополнительно образующиеся за счет сложных эфиров, идентифицированы в толуольном экстракте, желчегонным (производные кофейной кислоты), детоксицирующим (глюконовая, уроновая кислота и их производные), жаждоутоляющим (яблочная, лимонная др.). Определённую роль в направленности фармакологического действия играют тоже альдегиды: *cis, cis-7, 10-Hexadecadienal*; *2-Butenal*, *2-methyl-4-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)*, *Pentadecanal*; кетоны: *4H-1-Benzopyran-4-one, 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxy-3,6,7-tremethoxy*; спирты: *2,6-Dimethyl-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)-octa-2,6-dirn-1-ol*; *2-Naphthakenol*, *1,2-dihydro-acetat*, *Cuclopentanecthanol*, β.-*2,3-trimethyl*; *3,6-Heptaclien-2-ol*, *2,5,5-trimethyl-, (E)*; особенно соединения, содержащие наряду с функциональными группами (спиртовые, кетонные, фрагменты ругала) и неопределённые связи. Таким образом, при определении общей направленности фармакологического действия толуольного экстракта тысячелистника обыкновенного следует учитывать весь набор соединений, особенности структурной организации их молекул, так как каждая группа соединений, и отдельные из них, определяют селективность воздействия на строго определенный орган живого организма.

Выводы:

1. Методом хромато-масс-спектрометрии впервые подробно исследован химический состав натурального экстракта — продукта последовательной исчерпывающей экстракции тысячелистника обыкновенного, в котором идентифицировано 129 индивидуальных соединений, определено их количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта.

2. Фармакологическое действие экстракта определяется содержанием углеводов, особенно алкенов, алкинов, стероидных соединений типа *Butulin*, *Lupeol*, γ -*Sitosterol* и *sitosteron*, *Campesterol*; полиненасыщенных жирных карбоновых кислот, содержащих в углеводородной цепи двойные и тройные связи, а также сложных эфиров щавелевой и бензойной кислот, кремнийорганических соединений.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Асланова Д., Карматов И. Д. Тысячелистник обыкновенный в народной и научной фитотерапии // Биология и интегративная медицина. 2018. № 1 (18). С. 167–186.

2. Ахметьянов Р.Т., Хасанова З. М., Хасанова Л.А. Тысячелистник обыкновенный (*achillea millefolium* L.) в качестве основы для продуктов функционального назначения // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. 2019. № 1 (49). С. 6–11.
3. Варданян Л.Р., Атабекян Л. В., Айрапетян С. А., Варданян Р. Л. Антиоксидантная активность этилацетатного экстракта разных видов тысячелистника (*Achillea* L.) // Химия растительного сырья. 2018. № 3. С. 61–68.
4. Дьякова Н. А. Трава тысячелистника как перспективный источник флавоноидов. В сборнике: Молодежь и медицинская наука. Статьи VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. Редколлегия: М. Н. Калинин [и др.]. 2019. С. 137–140.
5. Колпакова М. А. Химико-фармакогностическая характеристика сырья тысячелистника обыкновенного // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2019. Т. 9. № 2. С. 66.
6. Комаров Б.А. Элементный состав тысячелистника обыкновенного // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018. № 3 (24). С. 158–161.
7. Лекарственные растения в онкологии. /В.Ф. Корзун, К.А. Трескунов, Е. В. Корсун, А. Мицконас, ред. В.Ф. Корзун — 2-е изд. испр. И дополненное Эко-Вектор, 2017. 432 с.
8. Уранова В.В., Мажитова М. В., Уранов И. О. Изучение особенностей технологии водных извлечений на основе тысячелистника. В книге: Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения. Материалы V Международной молодежной научно-практической школы-конференции. Башкирский государственный университет; отв. ред. О. С. Куковинец. 2018. С. 278–281.
9. Фесенко М.С., Смойловская Г. П. Изучение содержания флавоноидов в траве тысячелистника субобыкновенного. В сборнике: МОЛОДЕЖЬ, НАУКА, МЕДИЦИНА. Материалы 63-й всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. Редколлегия: М. Н. Калинин [и др.]. 2017. С. 679–682.
10. Феськов С. А. Тысячелистник обыкновенный *achillea millefolium* L. В сборнике: Растения Крыма: Прелестные соседи. Сер. "Природная кладовая Крыма" Симферополь, 2016. С. 82–84.
11. Чусовитина К.А., Карпунин М. Ю. Фармакологические особенности тысячелистника обыкновенного (*achillea millefolium* L.) // Аграрное образование и наука. 2019. № 4. С. 31.

CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY OF TOLUENE EXTRACT OF YARROW (ACHILLED MILLEFOLIUM L., ASTERACEAE FAMILY) (the message II)

V. V. PLATONOV, A. A. KHADARTSEV', G. T. SUKHIKH,
V. E. SHE, V. A. DUNAIEV, M. V. VOLOCHAEV, F. S. DATIEVA

The aim of the study is to study in detail the chemical composition of organic matter of common yarrow in order to establish the main biochemical processes responsible for the formation of the composition of the latter. Materials and methods of research. The chemical composition of toluene extract of yarrow was studied by chromatography-mass spectrometry under the following conditions. GC-2010 gas chromatograph connected to a GCMS-TQ-8030 triple quadrupole mass spectrometer running GCMS Solution 4.11 software. The results of studying the chemical composition of toluene extract—a product of sequential exhaustive extraction of yarrow by chromatography-mass spectrometry, which allowed identifying 129 individual compounds for which the quantitative content was determined, mass spectra and structural formulas were obtained, and the structure-group composition of the extract was calculated. Results and discussion. The basis of the extract is determined by hydrocarbons, esters, sterols and carboxylic acids, which account for: 43.59; 15.47; 15.33 and 7.59 (wt.% of the extract), respectively, the content of ketones, alcohols, aldehydes and organosilicon compounds—3.77; 2.77; 1.68 and 6.49 (wt.% of the extract). The presence of phenols and glycosides has not been established; furan and PYRAN fragments are part of the structures of individual alcohols and ketones. Based on the features of the chemical composition, it can be argued that the pharmacological effect of toluene extract of yarrow is determined precisely by the content of hydrocarbons, with the dominance of alkenes, alkynes, arenes and cycloalkanes; sterols of the following types: Betulin, Lupeol, γ -Sitosterol and Sitostenon, Campesterol, 24-Noroleana-3.12-dien; carboxylic acids containing up to three double and triple bonds in the hydrocarbon chain, as well as esters mainly formed by Oxalic and Benzeneacetic acid. Undoubtedly, a certain contribution to the direction of the pharmacological action of this extract is made by organosilicon compounds, the proportion of which is 6.49 (wt.% of the extract).

Keywords: extract, mass spectrometry, structure-group composition.

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ХЛОРОФОРМНОГО ЭКСТРАКТА ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО (*ACHILLEA MILLEFOLIUM L.*, СЕМЕЙСТВО АСТРОВЫЕ — *ASTERACEAE*) (сообщение III)

А. А. ХАДАРЦЕВ², Г. Т. СУХИХ³, В. В. ПЛАТОНОВ¹,
М. В. ВОЛОЧАЕВА³, В. А. ДУНАЕВ², В. Е. ФРАНКЕВИЧ³, Ф. С. ДАТИЕВА⁴

¹ ООО «Террапроминвест», Тула

² Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. В. И. Кулакова, Москва

⁴ ИМБИ Владикавказского научного центра РАН, Владикавказ, Респ. Северная Осетия-Алания

Цель исследования — детализация сведений об особенностях химического состава и структурной организации различных групп соединений органического вещества тысячелистника обыкновенного, выявление влияния природы экстрагента на качественный состав и количественное содержание экстрагируемых соединений, в полученном хлороформном экстракте, а также определение новых направлений фармакологического действия последнего, расширение набора соединений к уже известным в литературе по фитотерапии. **Материалы и методы исследования.** Химический состав хлороформного экстракта исследовался хромато-масс-спектрометрией при следующих условиях. Химический состав этанольного экстракта тысячелистника обыкновенного использовался хромато-масс-спектрометрией при следующих условиях. Газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения GCMS Solution 4.11. Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка ZB-5MS (30м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура инжектора 280 °С, газ-носитель — гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин. **Результаты и их обсуждение.** Проведены результаты исследования химического состава хлороформного экстракта тысячелистника обыкновенного методом хромато-масс-спектрометрии, позволившей идентифицировать 94 индивидуальных соединения, для которых определено количественное содержание, получены масс-спектры и структурные формулы, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта. Характерной особенностью данного экстракта является доминирование углеводов — 36,00 и кремнийорганических соединений — 27,24 (масс.% от экстракта), соответственно. Остальные группы соединений распределились следующим образом (масс.% от экстракта): сложные эфиры — 17,91; карбоновые кислоты — 6,93; стерины — 4,71; спирты — 3,99; кетоны — 0,99; азот- и серосодержащие — 4,34; отсутствуют глюкозиды и фенолы. Обогащенность экстракта терпенами, *n*-и-изоалканами, алкинами, ненасыщенными карбоновыми кислотами и спиртами, эфирами щавелевой и бензойной кислот, наличие в их составе брома и фтора, а также широким набором кремнийорганических соединений предполагает специфичность фармакологического действия хлороформного экстракта тысячелистника обыкновенного. **Заключение.** Впервые изучен химический состав хлороформного экстракта — продукта последовательной исчерпывающей экстракции тысячелистника обыкновенного методом хромато-масс-спектрометрии, позволяющий идентифицировать 94 индивидуальных соединений, для которых получены масс-спектры и структурные формулы, определено количественное содержание, выполнен расчет структурно-груп-

пового состава экстракта. Основу состава хлороформного экстракта определяют углеводороды, обогащенные аренами, алкенами и алкинами, сложные эфиры, образованные, в основном, щавелевой и бензойной кислотами, полиненасыщенные жирные карбоновые кислоты, стероидные соединения, спирты, азотсодержащие структуры, включающие отдельные фрагменты природных алкалоидов, а также разнообразные кремнийорганические соединения, которые определяют основные направления фармакологического действия различных препаратов тысячелистника обыкновенного, в том числе и хлороформного экстракта.

Ключевые слова: тысячелистник обыкновенный, хлороформный экстракт, хромато-масс-спектрометрия.

Цель исследования — детализация сведений об особенностях химического состава и структурной организации различных групп соединений органического вещества тысячелистника обыкновенного, выявление влияния природы экстрагента на качественный состав и количественное содержание экстрагируемых соединений, в полученном хлороформном экстракте, а также определение новых направлений фармакологического действия последнего, расширение набора соединений к уже известным в литературе по фитотерапии.

Пробная характеристика химического состава и фармакологического действия тысячелистника обыкновенного дана в [1–9].

Материалы и методы исследования. Твердый остаток сырья, после его исчерпывающей последовательной экстракции н-гексаном и толуолом, высушивался до постоянной массы, взвешивался и подвергался экстракции при температуре кипения хлороформа в экстракте Сокслета, которая продолжалась до достижения значения коэффициента преломления экстрагента, равного его исходному значению. Продолжительность экстракции — 32 часа. Затем хлороформ отгонялся с использованием вакуумного роторного испарителя, полученный остаток в виде темно-зеленого маслянистого продукта дополнительно выдерживался в вакуумном сушильном шкафу до полного удаления хлороформа, охлаждался и взвешивался с определением выхода экстракта.

Химический состав хлороформного экстракта исследовался хромато-масс-спектрометрией при следующих условиях.

Химический состав этанольного экстракта тысячелистника обыкновенного использовался хромато-масс-спектрометрией при следующих условиях.

Газовый хроматограф GC-2010, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром GCMS-TQ-8030 под управлением программного обеспечения (ПО) GCMS Solution 4.11.

Идентификация и количественное определение содержания соединений осуществлялись при следующих условиях хроматографирования: ввод пробы с делением потока (1:10), колонка ZB-5MS (30м × 0.25 мм × 0.25 мкм), температура инжектора 280 °С, газ-носитель — гелий, скорость газа через колонку 29 мл/мин.

Регистрация аналитических сигналов проводилась при следующих параметрах масс-спектрометра: температура переходной линии и источника ионов 280 и 250 °С, соответственно, электронная ионизация (ЭИ), диапазон регистрируемых масс от 50 до 500 Да.

Результаты и их обсуждение. Хроматограмма хлороформного экстракта дана на рис.

Перечень идентифицированных индивидуальных соединений, их количественное содержание приведены в табл., которая была использована для расчета структурно-группового состава экстракта.

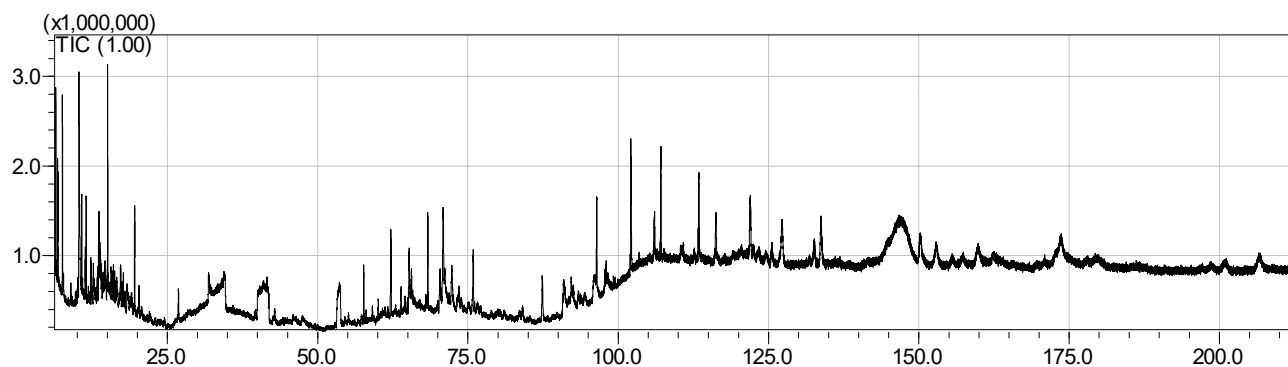


Рис. Хроматограмма

Таблица

Список соединений

1	6.432	2,23	Ethylbenzene
2	6.751	1,41	<i>o</i> -Xylene
3	6.790	1,1	Benzeneethanol, α , β -dimethyl-
4	7.534	2,69	<i>o</i> -Xylene
5	7.739	0,19	Oxalic acid, isobutyl nonyl ester
6	8.963	0,29	Octane, 2,3,7-trimethyl-
7	10.006	0,15	2-Propyl-1-pentanol
8	10.077	0,27	Benzene, 1-ethyl-3-methyl-
9	10.142	0,24	Oxalic acid, isobutyl nonyl ester
10	10.297	5,72	Phenylglyoxal
11	10.768	1,42	Cyclotetrasiloxane, octamethyl-
12	10.879	0,31	Cyclopentane, 1,2-dimethyl-3-(1-methylethyl)-
13	11.029	0,15	Cyclopentane, 2-isopropyl-1,3-dimethyl-
14	11.134	0,14	5-Hepten-1-ol, 2-ethenyl-6-methyl-
15	11.340	0,71	Benzene, 1,2,4-trimethyl-
16	11.483	1,14	Oxalic acid, isobutyl octyl ester
17	11.846	0,11	Bicyclo[4.1.0]hept-3-ene, 7,7-dimethyl-3-vinyl-
18	12.135	0,14	Nonane
19	12.267	0,51	Oxalic acid, 2-ethylhexyl ethyl ester
20	12.327	0,42	Benzene, 1-ethyl-2-methyl-
21	12.461	0,25	Benzene, 1-methyl-3-(1-methylethyl)-
22	12.668	0,51	Cyclohexanemethanol
23	12.857	0,28	Sulfurous acid, butyl nonyl ester
24	12.914	0,19	5-Undecene, 4-methyl-
25	13.385	0,65	Benzene, 1-methyl-3-propyl-
26	13.572	1,87	Nitrous acid, 3-phenylpropyl ester
27	13.642	1,93	<i>p</i> -Octyloxybenzonnitrile
28	13.810	0,83	1-Decene, 4-methyl-
29	13.895	0,99	Benzene, (1-methylpropyl)-
30	14.024	0,84	Octane, 3-ethyl-2,7-dimethyl-
31	14.284	0,54	Benzene, 1-ethyl-2,3-dimethyl-
32	14.391	0,53	1,3,8- <i>p</i> -Menthatriene
33	14.532	0,67	Cyclopentane, 1-hexyl-3-methyl-
34	14.606	0,87	Benzene, 4-ethyl-1,2-dimethyl-
35	14.725	0,92	1-Cyclohexyl-1-(4-methylcyclohexyl)ethane
36	14.965	0,55	7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-one, 6-methyl-
37	15.073	3,04	Oxalic acid, isobutyl nonyl ester
38	15.269	0,44	Spiro[3.5]nona-5,7-dien-1-one, 5,9,9-trimethyl-
39	15.637	0,81	<i>trans</i> -2-Undecen-1-ol
40	15.771	0,63	Farnesene epoxide, E-
41	15.913	0,4	Benzene, 1,2,4,5-tetramethyl-
42	16.013	0,7	1-Undecene, 4-methyl-
43	16.431	0,56	Vinylcyclohexyl ether
44	16.579	0,58	7-Heptadecene, 17-chloro-
45	16.692	0,41	4-Phenyl-2-butanol
46	17.053	0,26	1H-Indene, 2,3-dihydro-5-methyl-
47	17.218	1,13	1,7,7-Trimethyl-2-vinylbicyclo[2.2.1]hept-2-ene
48	17.426	0,37	Benzeneacetic acid, 2-tridecyl ester
49	17.669	0,49	Decane, 3-methyl-
50	17.803	0,18	Benzene, 1,2-diethyl-
51	17.960	0,26	Hydroxylamine, O-decyl-
52	18.265	0,67	Allyl <i>o</i> -tolyl ether
53	18.786	0,47	3-Trifluoroacetoxypentadecane
54	19.551	1,96	Tridecane
55	20.264	0,68	Decane, 2,6,7-trimethyl-
56	22.013	0,23	Octanoic acid, cyclohexyl ester
57	24.498	0,11	Octane, 2,3,3-trimethyl-
58	26.834	0,64	Oxalic acid, isobutyl nonyl ester
59	31.861	1,08	Hydrocoumarin
60	40.027	0,77	Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-
61	42.846	0,33	Ylangene
62	57.665	1,36	3-Tridecene
63	58.067	0,33	1,2- <i>trans</i> -1,5- <i>trans</i> -2,5-dihydroxy-4-methyl-1-(1-hydroxy-1-isopropyl)cyclohex-3-ene
64	59.095	0,33	7-Octadecyne, 2-methyl-
65	60.059	0,45	7-Octadecyne, 2-methyl-
66	62.154	2,49	Cyclodecasiloxane, eicosamethyl-
67	63.858	0,57	Dibutyl phthalate
68	64.538	0,37	Caryophyllene
69	65.190	2,24	<i>n</i> -Hexadecanoic acid
70	65.606	1,45	Ethyl 14-methyl-hexadecanoate
71	65.801	0,5	Decane, 3,7-dimethyl-
72	68.338	1,95	Cyclooctasiloxane, hexadecamethyl-
73	69.973	0,18	10-Heneicosene (c, t)
74	70.876	4,45	10,12,14-Nonacosatriynoic acid
75	73.513	0,94	Bicyclo[10.1.0]tridec-1-ene
76	75.854	2,16	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-
77	84.082	0,48	2-Bromo dodecane
78	87.377	1,83	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-
79	92.190	1,38	9-Tricosene, (Z)-
80	92.495	0,83	Octadecane, 1-chloro-
81	96.416	2,66	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-
82	97.764	0,59	9-Tricosene, (Z)-

83	97.994	0,87	<i>Tridecanol, 2-ethyl-2-methyl-</i>
84	99.199	0,24	<i>2-((Octan-2-yloxy)carbonyl)benzoic acid</i>
85	99.464	0,3	<i>9-Eicosyne</i>
86	102.118	3,3	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
87	106.036	1,37	<i>2-methylhexacosane</i>
88	107.093	2,68	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
89	113.412	2,89	<i>Cyclononasiloxane, octadecamethyl-</i>
90	116.242	1,99	<i>Tetracontane</i>
91	121.924	3,03	<i>Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane</i>
92	127.215	3,3	<i>Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-, carbonochloridate</i>
93	132.577	1,47	<i>2-methylhexacosane</i>
94	150.238	2,06	<i>Tetracosamethyl-cyclododecasiloxane</i>

Группы соединений по их количественному содержанию в экстракте распределились соответственно (масс.% от экстракта): углеводороды — 36,00; кремнийорганические соединения — 27,24; сложные эфиры — 17,91; карбоновые кислоты — 6,93; стеринны — 4,71; азот- и серосодержащие соединения — 4,34; спирты — 3,99; кетоны — 0,99, гликозиды и фенолы — отсутствовали.

В составе углеводородов — 11,61 аренов, представленных производными бензола с различным расположением алкильных заместителей от (C1 до C4) нормального и изоостроения: n-алканы (C9-C34) — 5,40; изоалканы — 5,75; n-и изоалканы (C11-C23) — 6,34, отдельные из которых содержат в углеводородной цепи до трех двойных связей; алкины (C19, C20) — 1,08; терпены (*Fornesen epoxid* и *Caryophyllen*) — 1,00; циклоалканы — 4,82 (масс.% от экстракта), соответственно.

Кремнийорганические соединения имеют достаточно сложный структурный состав: от *Cyclotrasiloxam octamethyl* до *Tetracosamethyl cyclo dodecascloxan*.

Сложные эфиры на 25,8% образованы *Oxalic acid*, до 31,90% *Phngnylgt* остальные — *Benzeneacacetic*, *Octonoic*, *Nitrous u Sulfurous acid* большинство которых образуются в живом организме в результате биохимических ферментативных и гидролитической переэтерификации, принимая участие в различных физиологических процессах.

Среди свободных карбоновых кислот важное значение имеет 10,12,14 — *Nonacosatriynoic acid*, содержащая три тройные связи, ее содержание составляет — 64,21 (масс.% от суммы кислот), также присутствуют: *Hexadecanoic* (32.32%) и 2 — ((*octan — 2-yloxy*) *carbonyl*) *benzoic acid* (3.47%).

Роль стериннов, в основном, будет определяться в фармакологическом действии хлороформного экстракта: *Cholest — 5-en — 3-ol*, (3.β) —, *Carbonochloridat*, на долю которого приходится (70,0%) (масс.% от стериннов).

Спирты имеют сложное строение, являясь производными бутанола, пентанола, ун- и тридеканола; также присутствуют: *Cyclohexametanol*, *Benzeneethanol*, α, β, — *dimethyl*.

Сложное строение характерно для кетонов, представленных двумя соединениями: *7-oxabicyclo [4.1.0].heptan — z-jne-6-methyl u spiro [3.5].nona — 5,7 — dien-1-one-5,99- trimethyl*, содержащиеся в количестве 0,55 и 0,44 (масс.% от экстракта), соответственно.

Азот- и серосодержащие соединения (масс.% от экстракта) *n — Octyloxybenxonitril* — (1,93); *Nitrous acid*, *3- phenylpropyl ester* (1,87); *Hidroxyamin*, *O-decyl* (0,26) и *Sulfurous acid*, *butyl nonyl ester* (0,28).

Представленный выше набор соединений различных классов, идентифицированных в хлороформном экстракте, существенно отличается структурой их молекул, указывает на достаточно сложный состав органического вещества тысячелистника обыкновенного, и как результат этого, отмечающийся широкий спектр фармакологического действия препаратов, полученных с использованием данного лекарственного растения.

Особое значение в направлении фармакологического действия, именно, хлороформного экстракта тысячелистника обыкновенного имеет наличие в его составе различных по структуре углеводородов, кремний-, азот- и серосодержащих соединений, сложных эфиров, карбоновых кислот, стериннов и спиртов. Каждая из этих групп соединений проявляет определенное воздействие, на тот или иной, орган живого организма, но обязательно, при строгой взаимосвязи друг с другом, так как, только в этом случае, достигается необходимое физиологическое действие на организм человека в целом.

Выводы.

1. Впервые изучен химический состав хлороформного экстракта — продукта последовательной исчерпывающей экстракции тысячелистника обыкновенного методом хромато-масс-спектрометрии, позволяющий идентифицировать 94 индивидуальных соединений, для которых получены масс-спектры и структурные формулы, определено количественное содержание, выполнен расчет структурно-группового состава экстракта.

2. Основу состава хлороформного экстракта определяют углеводороды, обогащенные аренами, алкенами и алкинами, сложные эфиры, образованные, в основном, щавелевой и бензойной кислотами, полиненасыщенные жирные карбоновые кислоты, стероидные соединения, спирты, азотсодержащие структуры, включающие отдельные фрагменты природных алкалоидов, а также разнообразные кремнийорганические соединения,

которые определяют основные направления фармакологического действия различных препаратов тысячелистника обыкновенного, в том числе и хлороформного экстракта.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дьякова Н.А., Великанова Л.А., Шишорина Л.А., Бобина Е.А. Особенности накопления флавоноидов травой тысячелистника обыкновенного синантропной флоры центрального черноземья. В книге: *Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции.* 2020. С. 248–249.
2. Колпакова М.А. Химико-фармакогностическая характеристика сырья тысячелистника обыкновенного // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2019. Т. 9. № 2. С. 66.
3. Кузьмина Н.В., Платонов Т.А., Ньюканов А.Н. Применение тысячелистника обыкновенного при лечении желудочно-кишечных заболеваний телят. В сборнике: *Современные вопросы ветеринарии Республики Саха (Якутия). Сборник материалов научно-методической конференции факультета ветеринарной медицины, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне.* Под редакцией М.Ф. Сидорова. 2020. С. 187–188.
4. Курченко В.П., Сушинская Н.В., Чубарова А.С., Тарун Е.И., Куприянов А.Н., Хрусталева И.А., Бондарук А.М., Цыганков В.Г., Журихина Л.Н., Филонюк В.А., Шабуня П.Г. Состав биологически активных веществ экстрактов цветов тысячелистников аборигенной флоры Беларуси, Казахстана и России, их антиоксидантные свойства и токсичность // *Экобиотех.* 2019. Т. 2. № 3. С. 286–292.
5. Лекарственные растения в онкологии./В.Ф. Корсун, К.А. Трескунов, Е.В. Корсун, А. Мицконас, ред. В.Ф. Корсун — 2-е изд. испр. И дополненное Эко-Вектор, 2017. — 432.: ил.
6. Луковикова А.И., Ким Н.Е. Влияние способа и сроков хранения на содержание эфирных масел в образцах тысячелистника обыкновенного (*achillea millefolium* L.) и полыни понтийской (*artemisia pontica* L.). В сборнике: *Химия и жизнь. Сборник XVII Международной научно-практической студенческой конференции.* 2018. С. 189–195.
7. Мешкова А.Д. Изучение сырья тысячелистника, как источника биологически активных веществ. В сборнике: *ИНСТРУМЕНТЫ И МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОГО ИННОВАЦИОННОГО РАЗВИТИЯ.* сборник статей по итогам Всероссийской научно-практической конференции. Стерлитамак, 2020. С. 57–60.
8. Чемарев А.П. Фармакогностический анализ сырья лекарственных растений, применяемых для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей: бессмертника песчаного (*helychrisum arenarium* L. moench.), пижмы обыкновенной (*tanacetum vulgare* L.), тысячелистника обыкновенного // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2017. Т. 7. № 6. С. 1255.
9. Чусовитина К.А., Карпунин М.Ю. Фармакологические особенности тысячелистника обыкновенного (*achillea millefolium* L.) // *Аграрное образование и наука.* 2019. № 4. С. 31.

CHROMATOGRAPHY AND MASS SPECTROMETRY OF CHLOROFORM EXTRACT OF YARROW (ACHILLED MILLEFOLIUM L. COMMON DANDELION) (message III)

A. A. KHADARTSEV, G. T. SUKHIKH, V. V. PLATONOV,
M. V. VOLOCHAEV, V. A. DUNAEV, V. E. SHE, F. S. DATIEVA

The purpose of the study is to detail the information about the peculiarities of the chemical composition and structural organization of different groups of compounds of organic matter, yarrow, revealing the influence of nature of the extractant on the qualitative composition and quantitative content of extractable compounds in the obtained chloroform extract, and identifying new pharmacological actions of the latter, the extension of the range of compounds already known in the literature on herbal medicine. Materials and methods of research. The chemical composition of the chloroform extract was studied by chromatography-mass spectrometry under the following conditions. The chemical composition of the ethanol extract of yarrow was used by chromatography-mass spectrometry under the following conditions. GC-2010 gas chromatograph connected to a triple quadrupole mass spectrometer GCMS-TQ-8030 running GCMS Solution 4.11 software. Identification and quantitative determination of the content of compounds were performed under the following chromatography conditions: sample input with flow division (1:10), ZB-5MS column (30m × 0.25 mm × 0.25 mm), injector temperature 280 °C, carrier gas-helium, gas velocity through the column 29 ml/min. Results and discussion. The results of the study of the chemical composition of chloroform extract of yarrow by chromatography-mass spectrometry, which allowed to identify 94 individual compounds for which the quantitative

content was determined, mass spectra and structural formulas were obtained, and the structural group composition of the extract was calculated. A characteristic feature of this extract is the dominance of carbohydrates-36.00 and organosilicon compounds-27.24 (wt.% of the extract), respectively. The remaining groups of compounds were distributed as follows (mass.% of extract): esters –17.91; carboxylic acids-6.93; sterols-4.71; alcohols-3.99; ketones-0.99; nitrogen-and sulfur-containing-4.34; no glucosides and phenols. The richness of the extract with terpenes, n-and-isoalkenes, alkynes, unsaturated carboxylic acids and alcohols, esters of oxalic and benzoic acids, the presence of bromine and fluorine in their composition, as well as a wide range of organosilicon compounds suggests the specificity of the pharmacological action of chloroform extract of yarrow. Conclusion. For the first time, the chemical composition of chloroform extract, a product of sequential exhaustive extraction of yarrow by chromatography — mass spectrometry, was studied, which allows identifying 94 individual compounds for which mass spectra and structural formulas were obtained, the quantitative content was determined, and the structural and group composition of the extract was calculated. The basis of the composition of the chloroform extract is determined by hydrocarbons enriched with arenes, alkenes and alkynes, esters formed mainly by oxalic and benzoic acids, polyunsaturated fatty carboxylic acids, steroid compounds, alcohols, nitrogen-containing structures that include individual fragments of natural alkaloids, as well as a variety of organosilicon compounds that determine the main directions of pharmacological action of various yarrow preparations, including chloroform extract.

Keywords: yarrow, chloroform extract, chromatography and mass spectrometry.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАДРОВОЙ СТРУКТУРЫ ВРАЧЕБНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

И. В. ШАХАБОВ¹, Ю. Ю. МЕЛЬНИКОВ², А. В. СМЫШЛЯЕВ²

¹ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

² Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации
здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва

В статье проведен анализ показателей обеспеченности врачевым медицинским персоналом различных специальностей в Российской Федерации в зарубежных странах. В исследовании использовались статистические данные Росстата в сфере здравоохранения. Произведен расчёт удельного веса у различных врачебных специальностей. Основным методом исследования являлся трендовый анализ и метод описательной статистики. Показатель обеспеченности врачами всех специальностей на 10,000 населения в исследуемый период имел тренд к снижению (–4,3%). Наибольшее снижение произошло среди педиатров (–36,0%). Меньшее снижение произошло среди акушеров-гинекологов (–1,7%), психиатров и психиатров-наркологов (–11,7%), фтизиатров (–16,6%). Рост показателя был зарегистрирован среди врачей терапевтического профиля без ВОП (+1,8%), ВОП (семейный) (+14,2%), хирургического профиля без анестезиологов-реаниматологов (+4,0%), рентгенологов и радиологов (+15,3%), стоматологов (+2,3%). Неизменным показателем был среди офтальмологов, оториноларингологов, неврологов, дермато-венерологов, врачей ЛФК. Удельный вес врачей терапевтического профиля (без ВОП) и ВОП имел тенденцию к увеличению и составил к концу исследуемого периода 1,7% и 22,8% соответственно. Показатель удельного веса увеличился у врачей хирургического профиля без анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, офтальмологов, оториноларингологов, неврологов, рентгенологов и радиологов, врачей ЛФК, стоматологов. Снижение зарегистрировано у педиатров, психиатров и психиатров-наркологов, фтизиатров, дермато-венерологов. РФ занимает лидирующую позицию по сравнению с зарубежными странами по показателю обеспеченности врачами (на 100,000 населения). Таким образом, дискуссии об общем дефиците врачебных кадров в РФ не имеет под собой существенных оснований. Необходимо обратить внимание не на количественные показатели обеспеченности населения врачами, а качественные. Для формирования устойчивой системы национального здравоохранения необходимо сбалансировать соотношение врачей различных специальностей. Необходимо разработать механизм научно-обоснованного «государственного заказа» на врачей требуемой специальности, а также сформировать гибкий механизм распределения специалистов.

Ключевые слова: врачи, кадровое обеспечение, здравоохранение.

Введение

Состояние кадрового обеспечения врачевыми специальностями в Российской Федерации (далее — РФ) за последнее десятилетие претерпело определенные изменения [1]. Отмечены положительные тренды: увеличение в стране общей численности врачей и реальные структурные изменения состава врачебного персонала (рост числа врачей-клиницистов в первичном звене здравоохранения, сокращение их избыточного числа в стационарном звене, снижение числа руководителей медицинских организаций, что снижает финансовое «бремя» на их содержание и др.) [2; 3]. Вместе с тем, нельзя

не заметить значительное число негативных факторов, характеризующих современное состояние обеспечения врачами населения и медицинских организаций, что снижает эффективность и результативность усилий системы здравоохранения по укреплению здоровья и профилактике заболеваний населения [4; 5].

Существует ряд проблем, неразрешенных в настоящее время. Это прежде всего отсутствие научно обоснованных нормативов потребности населения в разных видах медицинской помощи, которые ранее разрабатывались на основе научных исследований общественного здоровья

Таблица 1

Обеспеченность врачевым персоналом в РФ (тыс. человек)

Table 1

Provision of medical personnel in the Russian Federation (thousand people)

Профиль специальности	2010	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Всего врачей	715,8	702,6	709,4	673,0	680,9	697,1	703,7
Врачи терапевтического профиля без врачей общей практики (семейных)	154,9	157,5	152,6	149,6	153,7	157,2	160,7
Врачи общей практики (семейный)	9,9	10,1	10,2	9,9	9,8	11,6	12,2
Врачи хирургического профиля без анестезиологов-реаниматологов	70,5	71,0	68,6	67,4	72,0	73,7	74,6
Акушеры-гинекологи	43,7	43,8	43,4	42,8	43,2	44,1	43,8
Педиатры	68,9	67,8	65,5	65,2	58,3	60,0	60,9
Офтальмологи	16,9	17,5	17,4	17,1	17,4	18,3	18,7
ЛОР-врачи	12,4	12,6	12,5	12,5	12,9	13,4	13,7
Неврологи	26,5	27,8	27,6	27,4	27,9	28,6	28,6
Психиатры и психиатры-наркологи	24,2	23,3	22,8	20,6	22,0	22,1	22,0
Фтизиатры	8,6	8,6	8,5	8,3	8,1	8,0	7,9
Дермато-венерологи	12,1	11,9	11,6	11,4	11,6	11,7	11,7
Рентгенологи и радиологи	18,8	20,3	21,0	21,1	21,5	22,1	22,2
Врач ЛФК	4,0	4,1	3,9	3,9	3,9	4,0	4,2
Стоматологи	60,6	63,1	61,7	59,7	60,5	62,3	62,9

[6]. Также отсутствует научно-обоснованное планирование объёмов медицинской помощи. По мнению ряда авторов, одним из недостатков национальной системы здравоохранения РФ в настоящее время является отсутствие системы обязательного распределения врачей, получивших образование за счет бюджетных средств. Отсутствие гибких механизмов кадрового трудоустройства выпускников медицинских ВУЗов ведет за собой снижение притока молодых специалистов в систему государственного здравоохранения страны [7].

Проводимые реформы и мероприятия по модернизации и оптимизации здравоохранения в нашей стране были продолжением стратегии в соответствии с Концепцией развития здравоохранения и медицинской науки в РФ, утвержденной Постановлением Правительства РФ от 05.11.1997 № 1387 «О мерах по развитию здравоохранения и медицинской науки в Российской Федерации» [8]. Позже вышел Приказ Министерства здравоохранения РФ от 03.07.2002 № 210 «О Концепции кадровой политики в здравоохранении Российской Федерации», в котором были озвучены нерешенные проблемы в области управления кадровыми ресурсами, в их числе: несоответствие численности и структуры кадров объемам деятельности, наличие диспропорций в структуре медицинского

персонала, несовершенство нормативно-правовой базы, несоответствие подготовки специалистов потребностям практического здравоохранения [9]. Решение этих серьезных проблем осложнялось низким финансированием здравоохранения в условиях периодически возникающих мировых финансовых кризисов, огромными территориями и особенностями расселения населения, отсутствием системы вертикального управления отрасли и др. [10].

В качестве необходимого условия наполнения отрасли кадрами рассматривалось повышение уровня оплаты труда медицинских работников, что нашло отражение в Указе Президента РФ от 07.05.2012 № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики» (далее — Указ Президента РФ № 597). Согласно положениям Указа Президента РФ № 597, к 2018 году предполагалось довести размер зарплаты врачей до 200,0% от средней оплаты труда в соответствующем субъекте РФ, что должно было существенно повысить уровень жизни данной категории работников [11]. Данный механизм призван повысить приток специалистов в отрасль и снизить проблему нехватки кадров врачебного медицинского персонала [12]. В этих условиях повышение заработной платы врачей, несомненно, способствовало росту благосостояния врачей,

Обеспеченность врачебным персоналом в РФ (на 10,000 населения)

Table 2

Provision of medical personnel in the Russian Federation (per 10,000 population)

Профиль специальности	2010	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Всего врачей	50,1	48,9	48,5	45,9	46,4	47,5	47,9
Врачи терапевтического профиля без врачей общей практики (семейных)	10,8	11,0	10,4	10,2	10,4	10,7	11,0
Врачи общей практики (семейный)	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8
Врачи хирургического профиля без анестезиологов-реаниматологов	4,9	4,9	4,7	4,6	4,9	5,0	5,1
Акушеры-гинекологи	5,7	5,7	5,5	5,4	5,5	5,6	5,6
Педиатр	31,6	24,8	23,1	22,5	19,7	20,0	20,2
Офтальмологи	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
ЛОР-врачи	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
Неврологи	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Психиатры и психиатры-наркологи	1,7	1,6	1,6	1,4	1,5	1,5	1,5
Фтизиатры	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5
Дермато-венерологи	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Рентгенологи и радиологи	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5
Врач ЛФК	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Стоматологи	4,2	4,4	4,2	4,1	4,1	4,2	4,3

но, к сожалению, не возымело надлежащего влияния на приток врачебных кадров в систему государственного здравоохранения РФ [13]. Помимо общего количества врачей, необходимо обратить внимание на «внутреннюю» структуру кадров по различным профилям специальностей. Нехватка специалистов может быть связана не только низкой численностью врачей, но и с диспропорциями по количеству кадров врачебных специальностей. При достаточном общем количестве врачебных кадров (всего) может быть недостаток в обеспеченности врачами «первого» контакта наряду с избытком «узких» специалистов [14].

Цель исследования: изучить показатели обеспеченности врачебным медицинским персоналом различных специальностей в Российской Федерации и рассмотреть численность врачей в зарубежных странах в период 2010–2018 гг.

Материалы и методы

В исследовании использовались статистические данные Федеральной службы государственной статистики РФ (далее — Росстат) в сфере здравоохранения [15]. Проводилась статистическая обработка материала (был рассчитан удельный вес различных врачебных специальностей от общего числа врачей в РФ). Основным методом исследования являлся трендовый анализ и метод описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Согласно данным Росстата, общее количество врачей всех специальностей в период 2010–2018 гг. имело тенденцию к снижению (–1,7%). Наибольшее снижение зарегистрировано в 2015 году, когда общее количество врачей всех специальностей снизилось по сравнению с предыдущим годом сразу на 36,4 тыс. человек, что составило 5,0% от показателя в начале исследуемого периода.

В 2010 году наибольшее количество врачей (164,8 из 715,8 тыс. человек) приходилось на терапевтический профиль (включая врачей общей практики (далее — ВОП)). К 2018 году их количество увеличилось на 4,9%. Врачей терапевтического профиля (без ВОП) увеличилось на 3,7%, а ВОП (семейных) на 23,2% к концу периода. Увеличение произошло так же среди врачей хирургического профиля без анестезиологов-реаниматологов (+5,8%), акушеров-гинекологов (+0,2%), офтальмологов (+10,6%), оториноларингологов (+10,4%), неврологов (+7,9%), рентгенологов и радиологов (+18,0%), врачей ЛФК (+5,0%), стоматологов (+3,8%). Уменьшение произошло среди педиатров (–11,6%), психиатров и психиатров-наркологов (–9,9%), фтизиатров (–8,1%), дермато-венерологов (–3,3%) (табл. 1).

Согласно данным Росстата, показатель обеспеченности врачами всех специальностей на 10,000 населе-

Таблица 3

Удельный вес различных врачебных специальностей от общего числа врачей в РФ (%)

Table 3

Share of various medical specialties of the total number of doctors in the Russian Federation (%)

Профиль специальности	2010	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Врачи терапевтического профиля без врачей общей практики (семейных)	21,6	22,4	21,5	22,2	22,5	22,5	22,8
Врачи общей практики (семейный)	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,6	1,7
Врачи хирургического профиля без анестезиологов-реаниматологов	9,8	10,1	9,6	10,0	10,5	10,5	10,6
Акушеры-гинекологи	6,1	6,2	6,1	6,3	6,3	6,3	6,2
Педиатры	9,6	9,6	9,2	9,6	8,5	8,6	8,6
Офтальмологи	2,3	2,5	2,4	2,5	2,5	2,6	2,6
ЛОР-врачи	1,7	1,8	1,7	1,8	1,9	1,9	1,9
Неврологи	3,7	3,9	3,8	4,0	4,0	4,1	4,1
Психиатры и психиатры-наркологи	3,3	3,3	3,2	3,0	3,2	3,1	3,1
Фтизиатры	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1
Дермато-венерологи	1,7	1,7	1,6	1,7	1,7	1,6	1,6
Рентгенологи и радиологи	2,6	2,8	2,9	3,1	3,1	3,1	3,1
Врач ЛФК	4,0	4,1	3,9	3,9	3,9	4,0	4,2
Стоматологи	8,4	8,9	8,7	8,8	8,8	8,9	8,9

ния в исследуемый период имел тренд к снижению (−4,3%). Наибольшее снижение обеспеченности врачами (на 10,000 населения) произошло среди педиатров (−36,0%). Меньшее значительное снижение произошло среди акушеров-гинекологов (−1,7%), психиатров и психиатров-наркологов (−11,7%), фтизиатров (−16,6%). Рост показателя был зарегистрирован среди врачей терапевтического профиля без ВОП (+1,8%), ВОП (семейный) (+14,2%), хирургического профиля без анестезиологов-реаниматоло-

гов (+4,0%), рентгенологов и радиологов (+15,3%), стоматологов (+2,3%). Неизменным показателем был среди офтальмологов, оториноларингологов, неврологов, дермато-венерологов, врачей ЛФК (табл. 2).

Расчет удельного веса различных врачебных специальностей от общего числа врачей в РФ в период 2010–2018 гг. показал, что наибольшая доля приходится на врачей терапевтического профиля включая ВОП (в 2010 году она составил 22,9%, в 2018 году — 24,5%). Удельный вес врачей те-

Таблица 4

Обеспеченность врачебным персоналом в государствах «постсоветского» пространства (страны СНГ, Украина)

Table 4

Provision of medical personnel in the states of the "post-Soviet" region (CIS countries, Ukraine)

Страна	Год	Обеспеченность врачебным персоналом (тыс. человек)	Обеспеченность врачебным персоналом (на 100,000 населения)
Азербайджан	2018	32,5	329
Армения	2018	13,4	451
Беларусь	2018	42,5	449
Казахстан	2018	72,9	396
Киргизия	2018	14,1	221
Молдова	2018	12,6	356
РФ	2018	703,7	479,5
Таджикистан	2018	19,1	209
Узбекистан	2018	89,8	272
Украина	2018	186,0	440

Обеспеченность врачевым персоналом в государствах входящих в Organisation for Economic Co-operation and Development¹

Table 5

The provision of medical personnel in the states included in Organization for Economic Co-operation and Development

Страна	Год	Обеспеченность врачевым персоналом (тыс. человек)	Обеспеченность врачевым персоналом (на 100,000 населения)
Австрия	2016	44,8	513
Бельгия	2018	34,8	307
Венгрия	2016	31,5	321
Германия	2016	344,8	419
Греция	2016	51,4	459
Дания	2016	25,5	446
Израиль	2016	26,4	322
Ирландия	2017	14,7	304
Испания	2016	177,7	382
Италия	2017	243,0	401
Канада	2016	93,2	257
Латвия	2016	6,3	321
Литва	2016	12,8	447
Люксембург	2017	1,8	296
Мексика	2016	286,7	225
Нидерланды	2016	59,6	351
Новая Зеландия	2016	14,1	303
Норвегия	2017	24,6	466
Польша	2016	91,7	242
Португалия	2016	34,6	334
Великобритания	2017	185,7	282
США	2016	836,0	259
Словакия	2016	13,4	246
Словения	2016	6,2	301
Турция	2016	135,6	176
Финляндия	2016	21,0	381
Франция	2016	209,4	313
Чехия	2016	45,8	431
Чили	2016	19,3	108
Швейцария	2016	35,6	425
Швеция	2016	53,1	540
Эстония	2016	4,5	346
Япония	2016	308,1	241

рапевтического профиля (без ВОП) и ВОП имел тенденцию к увеличению и составил к концу исследуемого периода 1,7% и 22,8% соответственно. Помимо этих специальностей, показатель удельного веса увеличился так же среди врачей хирургического профиля без анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов, офтальмологов, оториноларингологов, неврологов, рентгенологов и радиологов, врачей ЛФК, стоматологов. Сни-

жение зарегистрировано среди педиатров, психиатров и психиатров-наркологов, фтизиатров, дермато-венерологов (табл. 3).

¹ По зарубежным странам в численность врачей входят все практикующие врачи, работающие в службах здравоохранения и медицинских организациях, включая врачей-интернов и врачей-стажеров. Не учитываются врачи, работающие за пределами страны; врачи, вышедшие на пенсию и не практикующие или безработные; врачи, не работающие в службах здравоохранения; зубные врачи.

Анализ структуры врачебных кадров в динамике показал разнонаправленные тренды по различным врачебным специальностям. Так, специальности терапевтического и педиатрического профилей имели разнонаправленные тенденции. Наблюдается значительное снижение доли педиатров в структуре врачебных кадров в медицинских организациях в РФ, а также снижение показателя их обеспеченности на фоне роста данных показателей среди специалистов терапевтического профиля и ВОП. Значительное сокращение педиатров могло сопровождаться ростом численности ВОП (семейный врач) (по принципу передачи «компетенций»), но данного факта не произошло. В целом, можно говорить о низких показателях обеспеченности ВОП (семейные), что не способствует формированию «института ВОП» и развитию в целом «семейной» медицины. Так же стоит отметить высокие показатели обеспеченности врачами «узких» специальностей (неврологи, врач ЛФК и т.д.).

Согласно официальным статистическим данным Росстата, в 2018 году РФ заняла лидирующую позицию среди государств «постсоветского» пространства (стран-членов СНГ и Украины) по показателю обеспеченности врачами (на 100,000 населения). Помимо РФ высокие показатели обеспеченности в Армении, Беларуси, Украине. В то время как наименьший показатель зарегистрирован в Таджикистане, Киргизии и Узбекистане (табл. 5).

Анализируя показатели обеспеченности врачебными кадрами на 100,000 населения в странах-членах Organisation for Economic Co-operation and Development (далее — OECD) можно с уверенностью констатировать тот факт, что наибольшие показатели демонстрирует Австрия и Швеция. Высокие показатели зарегистрированы так же в Германии, Греции, Дания, Италия, Литва, Норвегия, Чехия, Швейцария. В то время как в развитых странах (Великобритания, США, Япония) показатели могут быть более чем 2 раза ниже по сравнению с «лидерами» списка (табл. 5).

Таким образом, при рассмотрении обеспеченности врачебными кадрами в зарубежных странах, можно утверждать, что для большинства стран постсоветского (СНГ, Украина) пространства характерны высокие значения показателя. Для стран-членов OECD характерен выраженный «разброс» показателя. При этом обеспеченность врачами на 100,000 населения в РФ находится на уровне развитых западных стран (Германия, Греция, Дания, Норвегия, Швейцария и т.д.). Более того, в Великобритании, США, Канаде, Японии данный показатель значительно ниже.

Заключение

Структура врачебных кадров различных специальностей в РФ в исследуемый период показала, что наибольшее кадровое обеспечение в настоящее время среди врачей терапевтического профиля (кроме ВОП). Этот факт является логичным и закономерным исходя из того, что терапевтический профиль является «фундаментом» национальных систем здравоохранения большинства стран. Но в то же время в РФ крайне низкий уровень обеспечения ВОП (семейный). Этот факт вызывает не мало вопросов в свете того, что формирование «института» ВОП и семейной медицины заложено (на законодательном уровне) еще в 1991 году. С организационно-управленческой точки зрения данный принцип (создание национальной модели здравоохранения на основе врачей общей практики) не реализован на сегодняшний день, что продемонстрировано «критически» низким количеством врачей данного профиля. Получается, что в настоящее время сохранен «поликлинический» и «полипрофильный» принцип формирования системы здравоохранения. Это подтверждается высокой обеспеченностью «узкими» врачам-специалистами (неврологи, врачи ЛФК и др.)

Парадокс ситуации заключается в том, что наряду с диспропорцией (низкой обеспеченность ВОП и значительным снижением педиатров) РФ занимает лидирующую позицию по обеспеченности врачами всех специальностей не только среди стран СНГ и Украины, но и среди стран-членов OECD. Таким образом, дискуссии о дефиците врачебными кадрами в РФ не имеет под собой существенных оснований. Так, превосходство по обеспеченности врачами в РФ в 2016 году достигло больше в 2,6 раза по сравнению со страной-членом OECD (Турцией) и это не единственный пример.

При осуществлении политики в сфере охраны здоровья граждан необходимо пересмотреть «внутреннюю» кадровую структуру врачебного персонала. Необходимо обратить внимание не на количественные показатели обеспеченности населения врачами, а качественными. Для формирования устойчивой системы национального здравоохранения необходимо сбалансировать соотношение врачей-специалистов различных специальностей и увеличить, главным образом, долю врачей, оказывающих первичную медико-санитарную помощь населению (ВОП (семейных), педиатры, терапевты). Необходимо разработать механизм научно-обоснованного «государственного заказа» на врачей требуемой специальности, а так же сформировать гибкий

механизм распределения специалистов в государственной (муниципальной) системе здравоохранения РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Калининская А.А., Гаджиева Л.А. Обеспеченность врачами в Российской Федерации и ее несопоставимость с международными стандартами. Справочник врача общей практики. 2015;(9):89–94.
2. Каспрук Л. И. Некоторые результаты исследования оказания первичной медико-санитарной помощи населению. Оренбургский медицинский журнал. 2018;1(21):41–45.
3. Комаров Ю.М. О подготовке врачей в Российской Федерации. Медицина. 2013;(3):1–11.
4. Сененко А.Ш., Савченко Е.Д. Кадровое обеспечение медицинской профилактики часть 2. Кадровые ресурсы центров медицинской профилактики. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020;(1):335–352.
5. Руголь Л.В., Сон И. М., Меньшикова Л. И. Влияние кадрового обеспечения первичной медико-санитарной помощи на эффективность ее деятельности. Социальные аспекты здоровья населения. 2020;66(3):10–12.
6. Долгова С.А., Голикова Ю. Б., Тычинская И.А., Горбова И. Н. Актуальные аспекты кадрового менеджмента в сфере здравоохранения на региональном уровне. Экономика и предпринимательство. 2020;5(118):330–334.
7. Атрощенко А.Н., Усманов В. А., Мазур А. С. Социально-экономические проблемы распределения врачей общей практики по регионам РФ. Экономика и эффективность организации производства. 2019;(29):55–57.
8. Наджафова М.Н. К вопросу кадровой обеспеченности учреждений здравоохранения. Региональный вестник. 2019;17(32):58–60.
9. Шелехов П. В. Кадровая ситуация в лучевой диагностике. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019;(1):265–275.
10. Чернышев В.М., Воевода М. И., Мингазов И. Ф. О несостоятельности кадровой политики в здравоохранении России. Сибирский научный медицинский журнал. 2019;39(6):107–115.
11. Власова О.В. К вопросу обеспеченности медицинской организации кадрами. Региональный вестник. 2020;4(43):91–93.
12. Ярашева А.В., Александрова О. А., Медведева Е. И., Алиперова Н. В., Крошилин С. В. Проблемы и перспективы кадрового обеспечения московского здравоохранения. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2020;13(1):174–190.
13. Улумбекова Г. Э. Программа неотложных мер в здравоохранении РФ для выхода из системного кризиса. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. 2020;1(19):4–16.
14. Садыков Р.М., Мигунова Ю. В. Роль кадрового обеспечения медицинских организаций в контексте проблем российского здравоохранения. Известия Уфимского научного центра РАН. 2019;(3):74–80.
15. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. М.: Росстат, 2019: 170 с.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PERSONNEL STRUCTURE MEDICAL SPECIALTIES

I. V. SHAKHABOV, YU. YU. MELNIKOV, A. V. SMYSHLYAEV

The aim of the research is to analyze the indicators of the provision of medical personnel of various specialties in the Russian Federation and consider the number of doctors in foreign countries. The study used statistics from Rosstat in the health sector. The calculation of the specific gravity for various medical specialties was made. The main research method was trend analysis and descriptive statistics. The indicator of provision with doctors of all specialties per 10,000 population in the study period had a downward trend (–4.3%). The largest decrease occurred among pediatricians (–36.0%). A smaller decrease occurred among obstetricians-gynecologists (–1.7%), psychiatrists and psychiatrists-narcologists (–11.7%), phthisiatricians (–16.6%). An increase in the indicator was registered among physicians of a therapeutic profile without a GP (+1.8%), a GP (family) (+14.2%), a surgical profile without anesthesiologists-resuscitators (+4.0%), radiologists and radiologists (+15,3%), dentists (+2.3%). The indicator was unchanged among ophthalmologists, otorhinolaryngologists, neurologists, dermatovenereologists, exercise therapy doctors. The proportion of therapeutic doctors (without GPs) and GPs tended to increase and amounted to 1.7% and 22.8%, respectively, by the end of the study period. The specific gravity indicator increased among surgical doctors without anesthesiologists-resuscitators, obstetricians-gynecologists, ophthalmologists, otorhinolaryngologists, neurologists, radiologists and radiologists, exercise therapy doctors, dentists. A decrease was registered in pediatricians, psychiatrists and psychiatrists-narcologists, phthisiatricians, dermatovenereologists.

The Russian Federation occupies a leading position among the awakened countries in terms of the provision of doctors (per 100,000 population). Discussions about the general shortage of medical personnel in the Russian Federation have no substantial grounds. It is necessary to pay attention not to quantitative indicators of the provision of the population with doctors, but to qualitative ones. To form a sustainable national health system, it is necessary to balance the ratio of medical specialists of various specialties. It is necessary to develop a mechanism for a scientifically based "state order" for doctors of the required specialty, as well as to form a flexible mechanism for the distribution of specialists.

Keywords: *doctors, staffing, healthcare.*