

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 3 2011

Симпозиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Метформин пролонгированного действия
- Болевая форма диабетической полинейропатии
- Вкусовое восприятие у больных СД 2-го типа
- Рецидивы аденомы гипофиза
- Снижение риска гипогликемий

Коллоквиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Патогенетическая терапия мастопатий
- Оргазмические дисфункции у женщин
- Нарушения в системе гемостаза у беременных
- Фетоплацентарная недостаточность
- Синдром поликистозных яичников

Страничка педиатра

- Многоликая острая респираторная инфекция • Энтеросорбция
- Ювенильный ревматоидный артрит

Актуальная тема

- Купирование обострений простого герпеса

Из практики

- Кальцимитетики — новый этап в лечении гиперпаратиреоза • Лечение больных неспецифическим язвенным колитом

Клинические исследования

- Оценка эффективности отечественных гликлазида и метформина
- Особенности вскармливания новорожденных в условиях неонатологического стационара • Иммуномодулирующие препараты в комплексном лечении урогенитальной инфекции у беременных

ГАЛВУС и ГАЛВУС МЕТ

вилдаглиптин вилдаглиптин/метформин

α и β В КОНТРОЛЕ ДИАБЕТА

ИНСУЛИН ПЛЮС

ГЛЮКАГОН МИНУС

Реклама

GAL/4/1010/60000

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС (GALVUS)*

Лекарственная форма. Вилдаглиптин. Таблетки 50 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа, в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этих препаратов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. **Способ применения и дозы.** Галвус принимают внутрь, независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом или инсулином составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза Галвуса составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сходной с таковой в дозе 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндиола или инсулина. Пациенты с нарушениями функции печени или почек. У больных с легкими нарушениями функции почек и печени не требуется коррекция режима дозирования препарата. Пациенты в возрасте ≥ 65 лет. У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования Галвуса. **С осторожностью.** Галвус не рекомендуется применять у пациентов: с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АлАт или АсАт $> 2,5$ раза выше верхней границы нормы, $2,5 \times \text{ВГН}$); умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек; с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы; у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза. Перед назначением Галвуса, а также и регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения печени на фоне применения Галвуса терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулинотерапии Галвус применяют только в комбинации с инсулином. Беременность и период лактации. Достаточных данных по применению Галвуса у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Взаимодействие.** Галвус обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Клинического значимого взаимодействия Галвуса с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глитазолом, метформином, акарбозой, дигоксином, ранирином, соматостатином, аспиратином, варфарином), не установлено.

Побочные эффекты. При применении Галвуса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций было слабо выражено, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Редко: ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). Монотерапия. Часто: головная боль, запор, головная боль, периферический отек. В комбинации с метформином. Часто: головная боль, тремор, головокружение. В комбинации с сульфонилмочевинными. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидиндионом. Часто: увеличение массы тела, периферический отек. Иногда: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. По данным постмаркетинговых исследований: крапивница, сыпь, ангионевротический отек. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере. 2, 4, 8, 14 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению.

*НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС МЕТ (GALVUS MET)*

Лекарственная форма. Вилдаглиптин + метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптин или метформином; у больных, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформином в виде монотерапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушение функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5 \text{ мг } \% (> 135 \text{ мкмоль/л})$ для мужчин и $\geq 1,4 \text{ мг } \% (> 110 \text{ мкмоль/л})$ для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте, лихорадке, тяжелых инфекционных заболеваниях, состоянии гипотонии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания), острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), длительная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз) в сочетании с комой или без таковой. Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (в том числе и в анамнезе). Препарат не назначается за 2-4 суток перед хирургическими операциями, радиологическими, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2-4 суток после их проведения. Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое нарушение ритма сердца. Соблюдение гипохолестеринной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушениями функции печени в ряде случаев отмечался лактоацидоз, возможно являющийся одним из побочных эффектов метформина, Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают внутрь. Режим дозирования Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвус Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвус Мет следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптин и/или метформин. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. Начальная доза Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптин. Лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформином. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза в сутки. Начальная доза Галвус Мет у больных, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптин и метформином в виде отдельных таблеток. В зависимости от дозы уже применявшегося вилдаглиптина или метформина, лечение Галвусом Мет следует начинать с таблетки, максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и терпеть по эффекту. Пациенты с нарушением функции почек. Галвус Мет не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5 \text{ мг } \% (> 135 \text{ мкмоль/л})$ для мужчин и $\geq 1,4 \text{ мг } \% (> 110 \text{ мкмоль/л})$ для женщин. Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Метформин выводится почками. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается снижение функции почек, данной категории больных Галвус Мет назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после определения КФ для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. Применение у пациентов в возрасте ≤ 18 лет. Поскольку безопасность и эффективность Галвус Мет у детей и подростков младше 18 лет не изучены, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. Беременность и период лактации. В экспериментальных исследованиях при назначении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении вилдаглиптина в комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвус Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушении обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частота неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется мониторинг инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, Галвус Мет не следует применять в период лактации. Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, глитазолом, метформином) или обладающими угнетающим терапевтическим действием (акарбозой, дигоксином, ранирином, соматостатином, аспиратином, варфарином), не установлено. Метформин. Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемид, инфузии, органические кислоты, препараты, вызывающие гипертермию. Поддержание рентгеноконтрастных веществ, бета-2-симпатомиметиков, а также аналогов (риск развития лактоацидоза). **Особые указания.** Пациенты, получающие инсулин, Галвус Мет не может замещать инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор, гипогликемия. Побочные эффекты, связанные с приемом вилдаглиптина. Часто: гипогликемия, головная боль, запор, артрит. Иногда: гипогликемия, кожная сыпь, периферический отек. Характерное повышение активности АЛАТ и АсАт (без клинического проявления). Побочные эффекты, связанные с приемом метформина. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: метаболический ацидоз вл. вл. Очень редко: снижение всасывания витамина В12, лактоацидоз, нарушение биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, зуд, крапивница). Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени и гепатита, развивавшиеся на фоне приема метформина, разрешились после отмены метформина. По данным постмаркетинговых исследований: панкреатит, крапивница. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг + 500 мг, 50 мг + 850 мг или 50 мг + 1000 мг по 10 шт. в блистере. 1, 3, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по медицинскому применению.

*НОВАРТИС ФАРМА АГ, ШВЕЙЦАРИЯ, ПРОИЗВЕДНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ.



ООО «Новартис Фарма»: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967 1270; факс: (495) 967 1268; www.novartis.ru

РУ Галвус АСР-008119/08 от 14.10.2008; РУ ГалвусМет АСР-001449/09 от 10.03.2009

Лечащий Врач

№3/14.3.2011

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektiv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елена Шварц

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Мария Кирдакова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Екатерина Сергеева

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Издательство «Открытые Системы»

123056, Москва, Электрический пер.,

д. 8, строен. 3

© 2010 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 192

Тираж экзemplаров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

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

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

В номере использованы стихи с сайта www.pozhelanie.ru.

Иллюстрации на обложке Stock.XCHNG.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

ДИРЕКТОР ПО МАРКЕТИНГУ

Ольга Аралова

Уважаемые коллеги!

Первый месяц весны начинается с прекрасно-го и всеми любимого праздника — 8 Марта!

Понимая, что не все врачи — женщины, я все же поздравляю всех читателей нашего журнала, а также их мам с этим международным праздником трудящихся женщин! Желаю вам, уважаемые женщины, чтобы вы всегда были молоды и красивы, удачливы и благополучны.

Лишь раз в году бывает женский день.

Как хорошо, что он сродни с весною.

Прогоним с лиц задумчивости тень.

На тяготы судьбы махнем рукою!

Привыкли жить мы, жертвуя собой.

Вокруг мы радости порой не замечаем.

Работа, дом и настроенья сбой

По жизни нас порой сопровождают.

Как трудно нам обыденность стряхнуть,

Из серых буден выскочить умело,

Как трудно стрелки жизни повернуть,

Судьбе в глаза взглянуть с улыбкой смело.

Но кроме нас нам некому помочь,

И на кого-то уповать напрасно.

Самих себя нам надо превозмочь

И убедиться в том, что жизнь прекрасна!

Весна, и просыпается природа.

Пусть пробьются к свету вместе с ней

Любви, надежды радостные всходы.

Душе и сердцу станет веселей



С уважением,
главный редактор и руководитель
проекта «Лечащий Врач»,
Ирина Брониславовна Ахметова



Редакционный совет

А. А. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

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

В. Л. Голубев, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Н. Денисов, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва

Н. А. Коровина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва

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

В. И. Маколкин, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра факультетской терапии № 1, лечебный факультет, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Г. А. Мельниченко, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

Т. Е. Морозова, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова, д. м. н., профессор, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Е. Л. Насонов, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва

В. А. Петеркова, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва

В. Н. Прилепская, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. Е. Ройтберг, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра семейной медицины, РГМУ, Москва

Г. А. Самсыгина, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РГМУ, Москва

В. И. Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РГМУ, Москва

В. П. Сметник, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

Г. И. Сторожаков, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РГМУ, Москва

А. Г. Чучалин, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии:

М. Б. Анциферов /Москва/

Н. Г. Астафьева /Саратов/

З. Р. Ахмедов /Махачкала/

С. В. Бельмер /Москва/

Ю. Я. Венгеров /Москва/

Н. В. Болотова /Саратов/

Г. В. Волгина /Москва/

Ю. А. Галлямова /Москва/

Н. А. Геппе /Москва/

Т. М. Желтикова /Москва/

С. Н. Зоркин /Москва/

Г. Н. Кареткина /Москва/

С. Ю. Калинин /Москва/

Е. Н. Климова /Москва/

Я. И. Левин /Москва/

М. А. Ливзан /Омск/

Е. Ю. Майчук /Москва/

Д. Ш. Мачарадзе /Москва/

С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/

Ю. Г. Мухина /Москва/

Ч. Н. Мустафин /Москва/

А. М. Мкртумян /Москва/

С. В. Недогода /Волгоград/

Г. И. Нечаева /Омск/

Г. А. Новик /С.-Петербург/

В. А. Ревякина /Москва/

Е. Б. Рудакова /Омск/

Т. В. Сологуб /С.-Петербург/

А. И. Синопальников /Москва/

В. М. Студеникин /Москва/

В. В. Смирнов /Москва/

Г. Д. Тарасова /Москва/

Л. Г. Турбина /Москва/

Н. В. Торопцова /Москва/

Е. Г. Филатова /Москва/

Н. В. Чичасова /Москва/

М. Н. Шаров /Москва/

В. Ю. Шило /Москва/

А. М. Шилов /Москва/

Л. Д. Школьник /Москва/

П. Л. Щербаков /Москва/

Л. А. Щеплягина /Москва/

П. А. Щеплев /Москва/

Лечащий Врач

The Practitioner

Основан в 1868 г.

Март 2011, № 3

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

Из практики

Клинические исследования

Alma Mater

Достижения, события, факты	4
Метформин пролонгированного действия — новый шаг в лечении сахарного диабета 2-го типа/ О. М. Смирнова	6
Лечение болевой формы диабетической полинейропатии/ С. А. Гордеев, Л. Г. Турбина, А. А. Зусьман	12
Вкусовое восприятие у больных сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы)/ Д. А. Кахраманова, А. Л. Давыдов, В. А. Ольхин	16
Роль дофаминомиметиков в лечении и профилактике рецидивов аденомы гипофиза/ А. С. Скотников, М. А. Фельдман	21
Снижение риска гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптином: клинический опыт, данные исследований и преимущества при управлении сахарным диабетом 2-го типа/ Н. А. Петунина	27
Основные направления патогенетической терапии мастопатий/ Н. И. Рожкова, В. П. Сметник, Е. В. Меских	33
Клинико-психопатологические особенности и терапия оргазмических дисфункций у женщин/ В. И. Шигапова, М. И. Ягубов	38
Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом/ Е. И. Соколов, И. Б. Манухин, А. А. Мочалов, О. Б. Невзоров	43
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	48
Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства/ В. Н. Кузьмин	50
Клиническое значение сосудистого эндотелиального фактора роста у больных с синдромом поликистозных яичников/ Е. И. Манухина, М. А. Геворкян, И. Б. Манухин, Л. Б. Студеная	55
Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов/ М. С. Савенкова	58
Энтеросорбция — эффективный метод эфферентной этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей/ А. А. Новокшенов, Н. В. Соколова	65
Клиническая динамика ювенильного ревматоидного артрита у детей/ Е. Ю. Емельянчик, А. Б. Салмина, А. К. Михайлова, Е. П. Кириллова, Л. Н. Анциферова, Е. А. Аникина	71
Терапевтические возможности 1% крема пенцикловира при купировании обострений простого герпеса различных локализаций/ А. А. Халдин, Л. А. Шестакова, Д. В. Игнатъев	75
Кальцимиметики — новый этап в лечении гиперпаратиреоза/ Г. В. Волгина, О. В. Балкарова, В. С. Штандель, Е. В. Ловчинский	79
Результаты комплексного лечения больных неспецифическим язвенным колитом с применением ксеноспленотерапии/ Б. Н. Жуков, А. А. Сухобоков	84
Оценка эффективности отечественных гликлазида и метформина в различных схемах лечения сахарного диабета 2-го типа/ И. А. Моргун, Н. А. Петунина, Л. В. Недосугова, Е. М. Клебанова	87
Особенности вскармливания новорожденных в условиях неонатологического стационара. Практика применения адаптированной молочной смеси/ И. В. Орловская	90
Возможности применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении урогенитальной инфекции у беременных/ О. В. Салафет	93
Последипломное образование	96

Разработаны методики, позволяющие преодолеть проблемы здоровья периода «кризиса среднего возраста»

16 февраля 2011 года в клинике профессора С.Ю.Калинченко состоялась пресс-конференция «Новые технологии в медицине. Кризиса среднего возраста больше нет!», в ходе которой обсуждалась наиболее острая проблема здоровья XXI века — ожирение, а также инновационные методы увеличения продолжительности и качества жизни. По утверждению специалистов клиники мужского здоровья и активного долголетия семейной пары — андрологов, эндокринологов, кардиологов, психологов, массовое применение инновационных методик позволит не только повысить качество жизни населения, но и существенно увеличить продолжительность жизни.

По статистике, почти половина российских мужчин и женщин обладают избыточной массой тела, каждая пятая семейная пара в России бесплодна (что также существенно превышает мировые показатели), более 30% мужчин в возрасте от 18 до 59 лет имеют расстройства половой функции. Безусловно, такая печальная статистика является прямым следствием ожирения — основной проблемы, возникающей на фоне возрастного снижения уровня гормонов.

В клинике разработан уникальный способ самодиагностики, позволяющий определять наличие возрастных проблем, нуждающихся в немедленном лечении. Любой человек может получить в клинике так называемый «паспорт здоровья», в котором будут зафиксированы здоровые показатели на пике его формы. Это позволит иметь возможность в последующем контролировать и поддерживать свое здоровье на привычном высоком уровне. В пользу гормонотерапии красноречиво говорят цифры: в России доля пациентов, получавших гормональную терапию, составляет не более 1% против 10–25% в европейских странах, продолжительность жизни населения в которых превышает российские показатели в среднем на 12 лет.

В Тольятти запущен проект «Электронная регистратура»

Тольятти впервые объединил все поликлиники в единую защищенную сеть с общей базой данных в департаменте здравоохранения. Попытки автоматизировать работу регистратуры предпринимались и раньше, но делались они на базе каждой отдельной поликлиники, в результате чего выстроить систему удавалось только по отдельным услугам.

На рабочие места были установлены IP-телефоны и проведено их подключение к провайдеру по протоколу SIP. 20 декабря 2010 года проект «Электронная регистратура» был запущен в режиме тестовой эксплуатации, а 1 февраля 2011 года заработал в штатном режиме.

Все это позволило решать оперативные вопросы без дополнительных затрат на традиционную телефонию.

Собаки помогают реабилитироваться после инсульта

В последние годы немаловажную роль в лечении различных заболеваний играют собаки, и эта тенденция характерна для всего мира. Как показывает опыт, особенно хорошие результаты представлены программами лечения с помощью животных в терапии пациентов, восстанавливающихся после инсульта.

Данный факт подтверждают результаты исследования, проведенного в Норвегии. Исследование было призвано выяснить, как терапия при помощи животных может способствовать реабилитации пациентов после инсульта. В исследовании приняли участие 20 пациентов, каждый из которых проводил три раза в неделю по 15–20 минут с собакой. Результаты показали, что пациенты становились спокойнее, проходило чувство необоснованного беспокойства, часто появляющееся в результате инсульта. Таким образом, пациенты, медсестры и врачи положительно отзывались как о терапии, так и о возможности продолжения лечения.

Ведущие специалисты призвали следить за гормонами

Гормональное лечение помогает человеку продлевать активную жизнь. Об этом рассказали на прошедшем в рамках XII Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология» симпозиуме профессора Аркадий Львович Верткин и Виктория Борисовна Мычка.

Тема симпозиума — «Две дороги, две судьбы, или Что общего в здоровье мужчины и женщины», — по мнению организаторов, как нельзя лучше характеризует сегодняшнее общее состояние здоровья российских супружеских пар. Как рассказал в своем выступлении президент Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи А.Л.Верткин, к великому сожалению медиков известное сказочное высказывание «...и жили они долго и счастливо и умерли в один день» применимо все реже. Так, в случае неожиданной смерти жены риск для мужа умереть в первый же месяц после трагедии — 53%, а жена, в случае смерти супруга, рискует последовать вслед за ним в течение ближайших 30 дней с вероятностью до 61%. Свидетельствует это о том, что долговременный брак как бы «цементирует» людей. И задача медицины, и в первую очередь кардиологии, — сделать все возможное для продления человеческой жизни. «Все знают о том, что женатые мужчины живут дольше неженатых, — сказал А.Л.Верткин, — однако немногие вспоминают о том, что

замужние женщины живут меньше незамужних. Если раньше сердечно-сосудистые заболевания были «признанной» болезнью, влияющей на мужскую смертность, то теперь они все чаще становятся причиной женской смертности».

Выступавшие попытались воссоздать картину разрушения здоровья современного человека. К сожалению, констатировали А.Л.Верткин и В.Б.Мычка, путь к хроническим заболеваниям начинается еще в подростковом возрасте. Чаще всего это — лишний вес, в том числе все чаще встречающийся у девочек-подростков. Причина раннего ожирения — сбой в «производстве» женских гормонов-эстрогенов, влияющих не только на образование лишнего веса, но и на снижение детородной функции. И ситуация по мере взросления только обостряется.

Так, молодые супруги, вырвавшись из-под опеки собственных родителей, самоутверждаются в жизни, испытывая на себе все виды зависимостей, влияющих на выработку мужских и женских гормонов — это курение, алкоголь, иногда наркотики. После 30 лет и до 35 саморазрушение организма продолжается, а защитные функции гормонов продолжают снижаться. К тому же женщина сталкивается с таким неприятным явлением, как ожирение после беременности, особенно нежелательных, поскольку оба супруга оказываются не готовы к такому развитию событий. «Нежелательных беременностей в принципе быть не должно, — сказала В.Б.Мычка. — Однако российские показатели свидетельствуют о том, что в нашей стране каждая десятая беременность — нежелательная. В Европе (например, в Голландии) этот показатель в десять раз ниже». В.Б.Мычка посоветовала женщинам, особенно в зрелом возрасте, активнее пользоваться контрацептивными средствами, обращать внимание на пищевой рацион и на формирование здорового образа жизни. Не стоит пренебрегать и современными гормональными препаратами. Ведь снижение выработки эстрогенов приводит к тому, что менопауза наступает гораздо раньше запланированного, и негативные последствия такого стресса организму порой трудно пережить. Именно поэтому снижение секреции эстрогенов необходимо компенсировать.

Еще одна проблема с возрастом возникает у мужчин, но влияет она напрямую и на женский организм. Это эректильная дисфункция, которая у мужчин старше 40 лет является скорее показателем атеросклероза, нежели других заболеваний. Мужчинам, кстати, также не стоит пренебрегать гормонами, поскольку секреция тестостерона и у них с возрастом снижается, а недостаток секса ведет не только к преждевременной смерти (это подтвердили клинические исследования пациентов), но и к раннему климаксу у женщины. То есть страдают оба.

«В такой ситуации необходима заместительная гормональная терапия, — сказал А.Л.Верткин. — Важно вовремя оказать помощь организму, пока еще не поздно».

Редкие болезни — равные возможности!

21 февраля 2011 г. в «Росбалте» прошла пресс-конференция, анонсировавшая Всероссийскую практическую конференцию по проблемам пациентов с редкими заболеваниями, посвященная Европейскому Дню редких болезней «Редкие болезни — равные возможности».

Известно порядка шести тысяч различных редких заболеваний и, по оценкам экспертов, в России существует около 1,5–2 млн пациентов с редкими заболеваниями. Но большая часть пациентов в нашей стране просто не имеют правильного диагноза.

Две трети редких болезней проявляются в раннем детском возрасте, в 35% случаях становятся причиной смерти в течение 1-го года жизни.

В настоящий момент в России отсутствует законодательное определение «редкого заболевания», недостаточны знания медицинского сообщества, нет системы диагностики и учета пациентов, не определена система медицинской помощи по большинству редких заболеваний.

С учетом пациентов, не получающих лекарственного обеспечения, существующая система, известная как программа «Семь нозологий», требует оптимизации.

Организаторы полагают, что Всероссийская практическая конференция по проблемам редких заболеваний станет площадкой для анализа ситуации, обмена опытом, учета мнений экспертов и выработки системного подхода, поиска источников финансирования, разработки практических предложений для законодательной и исполнительной власти в нашей стране.

На конференцию приглашены представители Государственной Думы, Министерства здравоохранения, руководители крупнейших Европейских организаций пациентов и бизнес-сообществ, ведущие эксперты в области медицины, управления здравоохранением и благотворительности, в том числе Ян Ле Кам — исполнительный директор Европейского альянса пациентских организаций и пациентов с редкими заболеваниями.

Россия — Великобритания: совместные шаги на пути к инновационной фармацевтике в РФ

22 февраля в Москве состоялась международная конференция «Инновации в здравоохранении: современность, международная практика и обмен опытом». Мероприятие стало важным этапом сотрудничества России и Великобритании на пути развития совмест-

ных проектов, обмена знаниями и технологиями в области научных исследований. Оно было организовано в рамках визита в Россию министра Великобритании по вопросам высшего образования и науки, члена Парламента г-на Дэвида Виллеттса.

В конференции приняли участие Аркадий Дворкович, помощник Президента РФ, Вероника Скворцова, заместитель Министра здравоохранения и социального развития РФ, Ольга Борзова, председатель комитета по охране здоровья Государственной Думы, Олег Фомичев, заместитель Министра экономического развития РФ и другие представители государственных, научных и деловых кругов как России, так и Великобритании и Евросоюза. Участники конференции обсудили перспективы совместных инновационных разработок в области биофармацевтики и их дальнейшей коммерциализации, а также создания благоприятного научно-исследовательского и делового климата.

Дэвид Виллеттс, министр Великобритании по вопросам высшего образования и науки: «Великобритания является одной из стран с наиболее развитой, инновационной индустрией здравоохранения. Партнерство в области обмена знаниями между Россией и Великобританией — это стимул к развитию инноваций в обеих странах. Значительный опыт Великобритании в области биотехнологий, а также сильные научные традиции России делают такое партнерство стратегическим императивом».

Вероника Скворцова, заместитель Министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации: «Международное научно-производственное партнерство создает базис для значительного ускорения процессов модернизации и инновационного обновления. Сотрудничество, ведущееся на основе взаимной заинтересованности и взаимообогащающего обмена, с учетом имеющихся в каждой из стран оригинальных подходов и перспективных разработок, позволяет не углублять имеющуюся асимметрию в технологических возможностях, а, напротив, придать импульс развитию каждого партнера, в том числе путем реализации совместных проектов. Эффективная научная деятельность возможна лишь при наличии конечного Заказчика, заинтересованного в получении инновационного результата, роль которого могут играть частные или государственные компании, способные и готовые инвестировать в биомедицинские разработки достаточные средства на длительный период. В то же время, в условиях существования государственных гарантий обеспечения доступной и качественной медицинской помощи, в роли Заказчика может эффективно выступать Министерство здравоохранения

и социального развития, что является общепринятой практикой в экономически развитых странах».

На сегодняшний день именно Великобритания обладает самым высоким научно-техническим потенциалом в Европе. Она занимает второе место в мире после США по числу Нобелевских премий, полученных ее учеными. Что касается ее фармацевтического сектора, то Великобритания является четвертым в мире производителем лекарственных средств. Британские фармацевтические компании выступают мировыми лидерами в области научных исследований и разработок.

Отечественные ученые разработали инновационную методику по выявлению предрасположенности женщин к раку молочной железы

Рак молочной железы — самое распространенное онкологическое заболевание у женщин, составляет примерно каждый четвертый случай рака в популяции. Это заболевание является одной из главных причин женской смертности во всем мире (ежегодно умирает более 500 тысяч женщин). Каждые 2,5 минуты в странах Европейского Союза диагностируется один случай рака молочной железы и каждые 6,5 минуты от него погибает одна женщина. В России этим недугом ежегодно заболевает более 50 тыс. человек. Диагноз, как правило, ставится на поздних стадиях заболевания.

Специалисты подчеркивают, что изменить ситуацию возможно только с помощью ранней диагностики и совершенствования маммологической службы. До сих пор основным методом ранней диагностики считается пальпация — процедура весьма неприятная. При более серьезном обследовании — маммографии — женщина получает определенную дозу облучения. Именно поэтому этот способ нежелателен для женщин до 40 лет и для беременных.

Электроимпедансная маммография — инновационная методика, разработанная отечественными специалистами. Она совершенно безвредна для организма, процесс обследования не вызывает неприятных ощущений. С помощью этой методики можно проводить обследования женщин на приеме у любого врача первичного звена, прошедшего краткий курс по использованию оборудования. Таким образом, проблема организации массового скрининга женщин легко решается. Методика позволяет выявить риск образования опухоли у женщины еще до проявления самого заболевания, что позволяет четко сформировать группы риска для дальнейшего диагностирования.

Метформин пролонгированного действия — новый шаг в лечении сахарного диабета 2-го типа

О. М. Смирнова, доктор медицинских наук, профессор

Эндокринологический научный центр, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, метформин, лактат-ацидоз, хроническая сердечная недостаточность, противопоказания, антионкогенное действие, Глюкофаж® Лонг.

Сахарный диабет (СД) является наиболее распространенным заболеванием эндокринной системы, имеющим тенденцию к неуклонному росту. По данным ВОЗ, за десять лет с 2000 по 2010 год количество больных СД в мире увеличилось на 46% и составило 221 млн человек, что значительно превысило прогноз 2000 года.

Бигуаниды используются в медицинской практике более 50 лет. Ведущие медицинские организации рекомендуют сегодня начинать лечение СД 2-го типа с комбинации изменения образа жизни и назначения метформина. В связи с этим представляют особый интерес новые результаты, касающиеся вновь открытых свойств метформина [1].

Метформин был введен в клиническую практику для лечения СД 2-го типа в 1957 г. в Европе и в 1995 г. в США. В настоящее время метформин является наиболее часто назначаемым оральным сахароснижающим препаратом в Европе, США и других странах (R. A. DeFronzo, 2007) [2]. Механизм антигипергликемического действия метформина достаточно хорошо изучен. В многочисленных исследованиях установлено, что метформин не влияет на секрецию инсулина бета-клеткой, а оказывает экстрапанкреатическое действие. Он вызывает:

- снижение всасывания углеводов в кишечнике;
- повышение превращения глюкозы в лактат в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ);
- усиление связывания инсулина с рецепторами;
- экспрессию гена транспортера ГЛЮТ 1 (секреция);
- усиление транспорта глюкозы через мембрану в мышцах;

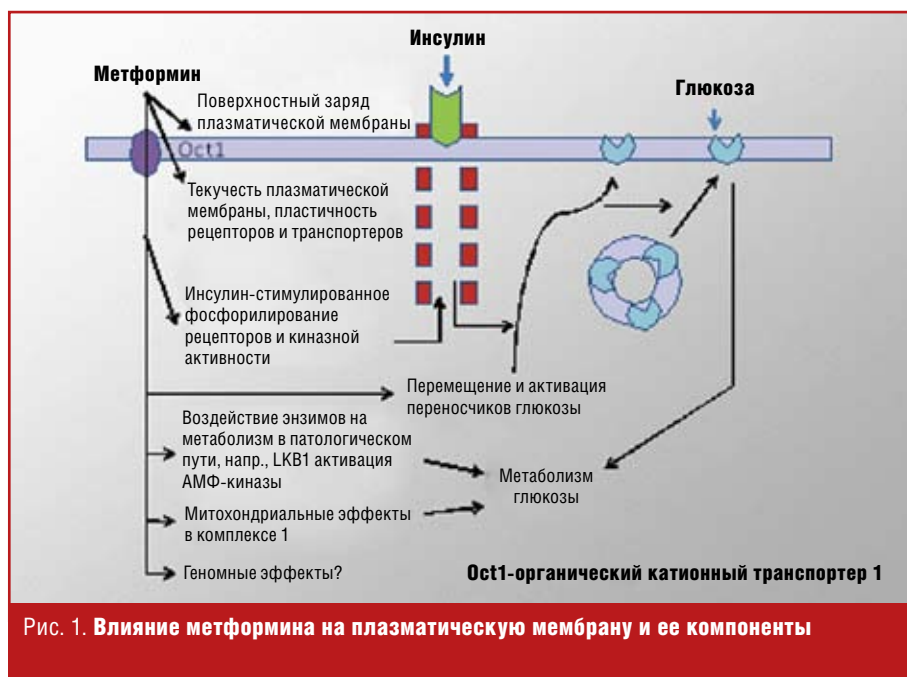


Рис. 1. Влияние метформина на плазматическую мембрану и ее компоненты

- перемещение (транслокацию) ГЛЮТ 1 и ГЛЮТ 4 из плазменной мембраны к поверхностной мембране в мышцах;
- снижение глюконеогенеза;
- снижение гликогенолиза;
- снижение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности;
- повышение содержания липопротеинов высокой плотности.

Основной механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности периферических тканей к действию инсулина, в особенности это касается мышечной и печеночной ткани.

Физиологические функции плазменной мембраны зависят от способности их протеиновых компонентов свободно двигаться в пределах фосфолипидного бислоя. Снижение текучести мембраны (повышение ригидности или вязкости) часто наблюдается при экспериментальном и клиническом СД, что приводит к развитию осложнений. Метформин повышает текучесть плазменных мембран у человека. Отмечены

малые изменения свойств эритроцитов у лиц, предварительно получавших метформин [4]. Схематическое действие метформина на мембраны и их компоненты представлено на рис. 1.

Опубликован ряд клинических исследований с разным дизайном, подтвердивших действие метформина на печеный метаболизм глюкозы [5].

В данном исследовании получена достоверная разница между группами, доказывающая подавление продукции глюкозы печенью при добавлении метформина.

В другом двойном слепом рандомизированном исследовании, при сравнении продукции глюкозы печенью при использовании метформина и росиглитазона в условиях контролируемой гиперинсулинемии, было доказано, что метформин достоверно подавляет продукцию глюкозы печенью по сравнению с росиглитазоном [6].

Клинические эффекты метформина, помимо его антигипергликемических свойств (табл. 1), достаточно хорошо

изучены. Впервые они были представлены после завершения многолетнего исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) в 1998 г. Основными выводами были следующие:

Терапия метформином у тучных лиц снижает риск осложнений:

- сосудистых осложнений на 32%;
- смертность от диабета на 42%;
- общую смертность на 36%;
- инфаркта миокарда на 39%.

Эти данные были настолько убедительны, что метформин был полностью реабилитирован как безопасный и полезный сахаропонижающий препарат.

В дальнейшем были доказаны многочисленные кардиопротективные свойства метформина (табл. 2).

Полагают, что именно наличием этих свойств объясняется дополнительный позитивный и профилактический эффект метформина при СД 2-го типа.

Ниже изложены основные выводы исследований последнего десятилетия.

- Глюкофаж (метформин) обладает прямыми ангиопротекторными эффектами, которые не зависят от сахароснижающего эффекта препарата. Эти эффекты уникальны.
- Двойное действие Глюкофажа объясняет результаты по снижению смертности, которые были получены в UKPDS. Полученные в последующие годы данные подтвердили позитивное влияние метформина. Так, лечение метформином в сравнении с любым другим лечением было ассоциировано с более низкой смертностью от всех причин, инфарктом миокарда, симптомами стенокардии или любого случая сердечно-сосудистого проявления [7] (рис. 2).

Одним из актуальных разделов дискуссий об эффективности современных направлений в лечении СД 2-го типа являются вопросы безопасности как отдельных сахароснижающих препаратов, так и их комбинаций. Рассматривались разные схемы терапии, одной из которых являлся Согласованный алгоритм Американской диабетической ассоциации (ADA) и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), представленный на рис. 3.

На рисунке мы видим, что метформин присутствует при всех вариантах терапии. В связи с этим целесообразно рассмотреть вопрос о показаниях и противопоказаниях к использованию метформина, исходя из имеющихся современных данных. Во-первых, необходимо ответить на вопрос, почему лечение

Таблица 1
Потенциальные клинические механизмы действия метформина в отношении его антигипергликемического действия (I. W. Campbell, P. Ritz, 2007) [3]

Механизм действия	Уровень доказательности	Комментарии
Снижение печеночной недостаточности	Подтверждено в клинических исследованиях	Вероятно, основной клинический механизм действия метформина
Усиление периферического действия инсулина	Наблюдается часто (но данные клиники переменны)	Вероятно, способствует действию метформина в клинически значимой степени
Снижение липолиза в адипоцитах	Наблюдается при сахарном диабете 2-го типа	Доказательная база слабее, чем у первых двух эффектов
Повышение утилизации глюкозы в кишечнике	Экспериментальные данные	Экспериментальные данные доказывают статистически значимое участие этого механизма
Улучшение работы бета-клеток	Долгосрочные эффекты (по данным UKPDS)	Клиническая значимость отсутствует

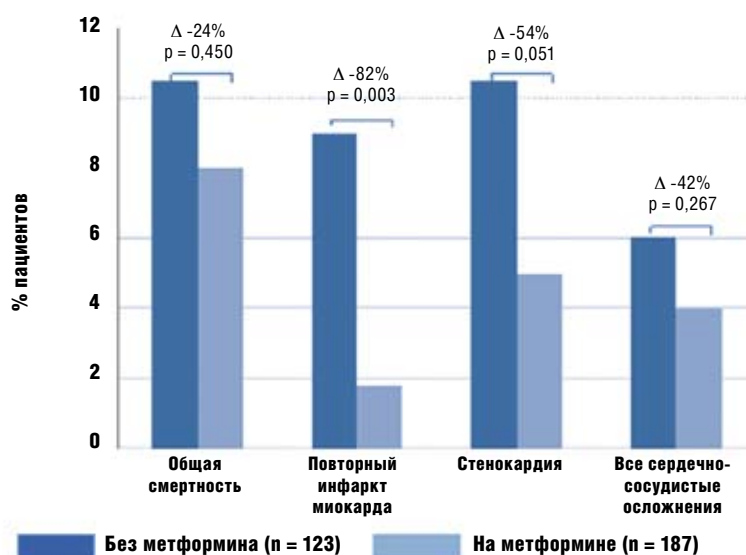


Рис. 2. Исходы сердечно-сосудистых заболеваний в течение трех лет наблюдения

Таблица 2
Кардиопротективные свойства метформина

Действие метформина	Предполагаемое следствие
Улучшает чувствительность тканей к инсулину	↓ Сердечно-сосудистых рисков, связанных с МС ↓ Снижение гиперинсулинемии и глюкозотоксичности
Улучшает липидный профиль	↓ Атерогенеза
Снижает массу тела и центральное ожирение	↓ Висцеральной жировой ткани
Улучшает фибринолитические процессы	↓ Риска внутрисосудистых тромбозов
Антиоксидантные свойства	↓ Апоптоза эндотелиальных клеток ↓ Повреждения компонентов клетки
Нейтрализация конечных продуктов гликирования	↓ Степени повреждения ключевых ферментов и тканей ↓ Оксидативного стресса и апоптоза
Снижение экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах	↓ Адгезии лейкоцитов к эндотелию ↓ Атеросклероза
Снижение процессов дифференцировки клеток воспаления в макрофаги	↓ Атеросклероза
Улучшение микроциркуляции	↑ Кровотока и снабжения питательными субстратами тканей

метформином следует начинать прямо с момента установления диагноза, одновременно с мерами по изменению образа

жизни? Потому что у большинства лиц с СД 2-го типа мероприятия по изменению жизни не приводят к достижению



или поддержанию целевых уровней гликемии, что может быть связано со следующими факторами:

- неэффективность мер по снижению массы тела;
- повторный набор массы тела;
- прогрессирование заболевания;
- сочетание указанных факторов.

Помимо того, что у части больных отмечается непереносимость препарата (по данным разных авторов от 10% до 20%), имеются и четкие противопоказания к назначению метформина.

Противопоказания к приему метформина:

- острые или хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (например, сердечная или

легочная недостаточность, инфаркт миокарда, шок);

- печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- острые состояния, которые могут нарушить функцию почек (обезвоживание, острая инфекция, шок, внутрисосудистое введение рентгеноконтрастных средств);
- лактация, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, повышенная чувствительность к метформину или его компонентам.

Для преодоления возможных неблагоприятных последствий разработаны осо-

бые предостережения при его использовании, представленные в табл. 3.

Частота противопоказаний к назначению метформина по данным разных авторов существенно отличается. Так, по данным [9], хроническая сердечная недостаточность составляет 87%.

Одной из главных причин опасений при назначении метформина является риск развития лактат-ацидоза при наличии любых состояний, сопровождающихся гипоксией. Лактат-ацидоз является очень редким, но потенциально смертельным осложнением. Частота его составляет по данным разных авторов три случая на 100 000 пациентов-лет, леченных метформином.

Лактат-ацидоз клинически очень опасен. Исследование, проведенное Stacpool P.W. с соавторами [10], было выполнено путем обследования и лечения 126 пациентов, помещенных в отделения интенсивной терапии, имевших уровень лактата ≥ 5 ммоль/л, в артериальной крови $PH \geq 7,35$ или дефицит оснований > 6 ммоль/л. При госпитализации у 80% этих больных диагностирован циркуляторный шок. Сепсис, печеночная недостаточность и заболевания органов дыхания были главными факторами, приведшими к развитию лактат-ацидоза. Выживаемость через 24 часа составила 59%, через 3 дня — 41% и 17% через 30 дней.

Случаи лактат-ацидоза, ассоциированного с приемом бигуанидов, детально изучены. Достоверно установлено, что риск развития лактат-ацидоза при назначении метформина в 20 раз превышает таковой при использовании метформина. По этой причине использование метформина запрещено в большинстве стран мира, в том числе и в России. С целью предотвращения этого грозного осложнения необходимо тщательно обследовать больных до назначения препарата (см. выше).

По-прежнему важным и активно обсуждаемым остается вопрос о возможности применения метформина при хронической сердечной недостаточности (ХСН). К настоящему времени накоплен достаточно большой опыт, свидетельствующий о пользе использования метформина при лечении пациентов с СД 2-го типа и ХСН. Одним из подобных исследований является работа [11]. Целью исследования стала оценка взаимосвязи между приемом метформина и клиническими исходами у пациентов с ХСН и СД 2-го типа. При помощи баз данных по здравоохранению (Канада) обследовано 12272 больных СД 2-го типа, получавших сахароснижающие препараты с 1991 по 1996 г. Среди

Таблица 3

Особые указания при приеме метформина (С. J. Baily and H. C. S. Howlett, 2007) [8]

Факторы риска	Профилактические рекомендации
Лактат-ацидоз	Риск можно снизить путем тщательного выявления факторов, которые могут повысить предрасположенность к лактат-ацидозу (плохо контролируемый СД, кетоз, длительное голодание, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с гипоксией)
Функция почек	Измерение креатинина до начала и во время лечения метформином (ежегодно у пациентов с нормальной функцией почек, 2–4 раза в год у пожилых пациентов и у людей с уровнем креатинина на верхней границе нормы)
Рентгеноконтрастные вещества	Отмена метформина до процедуры и в течение 48 ч после нее при нормальной работе почек
Хирургические вмешательства	Отмена метформина за 48 ч до операции под общей анестезией, возобновить прием не ранее 48 ч после нее
Дети и подростки	Подтвердить диагноз СД 2-го типа до начала терапии, тщательное наблюдение за ростом и половым созреванием, особая осторожность в возрасте 10–12 лет
Другие	Пациенты должны придерживаться диеты с ежедневным употреблением углеводов и питательных веществ, регулярный контроль СД. Контроль за гипогликемией при комбинации метформина с инсулином и ЛС, стимулирующими выработку инсулина

них было выявлено 1833 пациента с ХСН. Монотерапию метформином получали 208, производные сульфонилмочевины (СА) — 773 и комбинированную терапию — 852 человека. Средний возраст больных составил 72 г. Было 57% мужчин, средняя продолжительность наблюдения — 2,5 года. ХСН была впервые диагностирована при госпитализации, то есть в начале исследования. Длительность наблюдения составила 9 лет (1991–1999). Летальные исходы: СА — 404 (52%), метформин — 69 (33%). Комбинированная терапия — 263 случая (31%). Смертность от всех причин спустя 1 год составила у лиц, получавших СА, — 200 чел. (26%), у лиц, получавших метформин, — 29 чел. (14%), на комбинированной терапии — 97 (11%). Был сделан вывод о том, что метформин как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии связан с более низкой смертностью и заболеваемостью у пациентов с ХСН и СД 2-го типа по сравнению с СА.

В Британское исследование 2010 г. [12] были включены 8404 пациента с впервые выявленным СД 2-го типа и впервые выявленной СН (период с 1988 по 2007 г.). Проводился сравнительный анализ причин смерти в двух группах (по 1633 случая смерти в каждой). Согласно полученным результатам сделан вывод, что при сравнении лиц, не получавших противодиабетических препаратов, использование метформина ассоциировало с более низким риском смертности по сравнению с другими антидиабетическими препаратами, включая даже такие потенциально неблагоприятные факторы, как гликемический контроль, функция почек, избыточный вес и артериальная гипертензия. Эти данные согласуются с предшествующими работами, в которых было показано, что у лиц с ХСН при использовании метформина отмечался более низкий риск смерти, чем у лиц, использовавших другие антидиабетические препараты.

Еще одним важным и весьма перспективным направлением в изучении свойств метформина является его антионкогенный эффект. Опубликован ряд клинических исследований, в которых было показано снижение роста онкологических заболеваний среди пациентов, применяющих метформин.

Bowker S.L. с соавторами (Популяционное ретроспективное когортное исследование с использованием базы данных штата Саскачеван, Канада, 1995–2006 гг.) [13]. Целью исследования было изучение смертности от рака и взаимосвязь с антидиабетической терапией при СД 2-го типа. Обследовали 10309 пациентов с СД 2-го

типа с впервые назначенными метформином, производными сульфонилмочевины (СА) и инсулином. Средний возраст больных составил 63,4 ± 13,3 года, среди них 55% было мужчин. Метформин назначен 1229 больным в виде монотерапии, ПСМ — 3340 больным в виде монотерапии, комбинированная терапия — 5740, 1443 — добавлен инсулин. Длительность наблюдения — 5,4 ± 1,9 года.

Всего смертность от рака составила 4,9% (162 из 3340) у лиц, получавших СА, 3,5% (245 из 6969) — метформин и 5,8% (84 из 1443) — инсулин. Данные, представленные Bowker, демонстрируют двукратное увеличение частоты возникновения онкологических заболеваний в группе пациентов на инсулинотерапии относительно группы метформина 1,9 (95% ДИ 1,5–2,4, $p < 0,0001$). В группе пациентов, находящихся на терапии препаратами СА, риск возникновения раковых опухолей был также значительно выше показателей в группе метформина и составлял 1,3 (95% ДИ 1,1–1,6, $p = 0,012$) [13].

Currie C. J и соавторы [14] также изучали риск развития злокачественных образований у больных СД 2-го типа в зависимости от вида проводимой терапии. В исследование было включено 62809 пациентов с СД 2-го типа старше 40 лет, которые были разделены на четыре терапевтические группы: монотерапия метформином или СА, комбинированная терапия метформином и СА и инсулинотерапия. Группа пациентов, получающих инсулин, была разделена на подклассы: монотерапия инсулином гларгин, НПХ инсулином, двухфазным инсулином и его аналогами. Также оценивались данные о манифестации или прогрессировании за период лечения (инсулинотерапия с 2000 года) любых злокачественных образований; отдельное внимание уделялось раку молочной железы, толстого кишечника, поджелудочной и предстательной желез.

При анализе полученных данных было выявлено, что в группе пациентов, получающих метформин, отмечалось значительное снижение риска развития рака толстого кишечника и поджелудочной железы (однако подобной закономерности не наблюдалось относительно рака предстательной и молочной желез). Редукция роста злокачественных клеток на фоне монотерапии метформином составило 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66). Даже в случае добавления к любой сахароснижающей терапии метформина риск малигнизации снижался до 0,54 (95% ДИ 0,43–0,66).

Результаты и заключение

Монотерапия метформином была связана с наименьшим риском развития рака. Для сравнения относительный риск (ОР) составил:

- для метформина + ПСМ — 1,08;
- для монотерапии ПСМ — 1,36;
- при применении инсулина — 1,42;
- добавление метформина к инсулину — 0,54;
- по сравнению с метформином инсулинотерапия повышала риск колоректального рака (ОР 1,69) и рака поджелудочной железы (ОР 4,63);
- инсулинотерапия не влияла на риски рака простаты и молочной железы.

Одним из последних опубликованных исследований является исследование ZODIAC-16 (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care), завершленное в Нидерландах и опубликованное в 2010 г. [15]. Целью исследования являлось изучение ассоциации между специфическим лечением СД 2-го типа и смертностью от рака. В данном случае изучали ассоциацию между использованием метформина и смертностью от рака в проспективной когорте. Набор пациентов проводился с 1998 по 1999 г. Было включено 1353 пациента с СД 2-го типа. Исследование завершено в 2009 г. Характеристика пациентов:

- на метформине — 289;
- без метформина — 1064;
- средний возраст 67,8 ± 11,7 года;
- длительность СД — 6,0 лет;
- ИМТ — 28,9 ± 4,8 кг/м²;
- HbA_{1c} — 7,5 ± 1,2%;
- СКФ — 73,9 ± 28,1 мл/мин;
- инсулинотерапия — 16,5%;
- СА — 55,0%;
- диета (только) — 13,0%;
- исключены лица с активными формами рака, когнитивными расстройствами и очень маленькой предполагаемой продолжительностью жизни.

При оценке через 9,6 года умерло всего 570 пациентов (42%). Из них 122 (21%) умерли от рака, среди них 26 (21%) от рака легких, 21 (17%) от рака абдоминальной локализации. 238 больных (41%) умерли от сердечно-сосудистых заболеваний. Причины смерти 541 (94%) больного известны. У пациентов, получавших метформин, в сравнении с пациентами, не получавшими метформин, ОР смертности от рака составил 0,43 (95% CL 0,23–0,80). ОР повышался при увеличении дозы метформина — при добавлении каждого грамма метформина ОР был 0,58 (0,95% CL 0,36–0,93).

Стоит упомянуть, что назначение метформина при синдроме поликистозных яич-

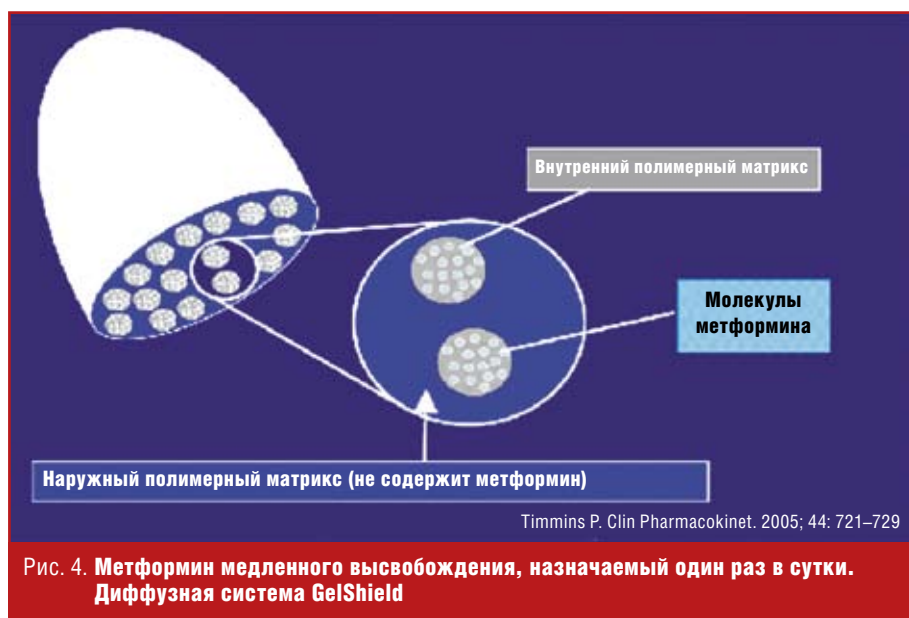


Рис. 4. Метформин медленного высвобождения, назначаемый один раз в сутки. Диффузная система GelShield

ников, характеризующимся ИР и выступающим в качестве фактора риска развития рака тела матки, также способствует нивелированию возможной атипической гиперплазии эндометрия. Безусловный интерес представляют исследования российских ученых, в которых бигуаниды, наряду с гиполипидемическими препаратами и диетой, назначались на длительный срок более чем 300 больным раком молочной железы и толстой кишки, подвергавшимся оперативному лечению. В итоге к 3–7 годам наблюдения было обнаружено повышение кумулятивной выживаемости, а также некоторое уменьшение частоты выявления первично-множественных опухолей и метастатических опухолей второй молочной железы [16].

Одним из актуальных направлений в изучении возможностей иного использования метформина являются работы, связанные с возможностью лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Неалкогольная жировая болезнь печени — это распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жировых капель, не связанное с употреблением алкоголя. НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, СД 2-го типа, ожирения. НАЖБП может в литературе обозначаться разными названиями: неалкогольная болезнь Лаэннека, гепатит «жирной печени», диабетический гепатит, алкоголь-подобное заболевание печени, неалкогольный стеатогепатит. Стеатогепатит представляет собой стадию в развитии неалкогольной жировой болезни печени. Диагноз НАЖБП ставится на основании бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, необъ-

яснимого существования постоянной гепатомегалии, которая подтверждается при радиологическом исследовании, при условии исключения всех других причин, приводящих к гепатомегалии (алкоголь, лекарства, недостаток белкового питания, ядовитые грибы, органические растворители и др.).

Единственным достоверным диагностическим критерием является биопсия печени. Именно отсутствием доступных неинвазивных методов диагностики объясняется небольшое количество работ, посвященных изучению патогенеза и эффективности лечения НАЖБП. Диагноз может быть подтвержден следующими лабораторными данными: повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение ферментов более чем в 4 раза. АЛТ > АСТ; щелочная фосфатаза повышается более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Течение НАЖБП может быть доброкачественным и злокачественным. Во втором случае отмечается исход в цирроз и печеночную недостаточность или в гепатоцеллюлярную карциному.

Установлено, что ткани-мишени для препаратов, уменьшающих резистентность периферических тканей к инсулину, различны. Так, тиазолидиндионы (TZD) действуют в основном на уровне мышечной и жировой ткани, а метформин в большей степени на уровне печени. Поэтому для лечения НАЖБП в первую очередь целесообразно использовать метформин.

В ближайшее время в клинической практике в России появится новая лекарственная форма метформина — Глюкофаж® Лонг (рис. 4). Данная

форма препарата пролонгированного действия предназначена для преодоления таких побочных действий, как расстройства функции желудочно-кишечного тракта, упрощения схемы приема препарата для лиц пожилого возраста, для повышения комплаентности и сохранения эффективности проводимого лечения. Данный препарат уже с успехом применяется в европейских странах и включен в качестве стартовой терапии в клинические рекомендации ряда стран. Препарат прошел испытания в международных многоцентровых исследованиях и доказал свою эффективность и безопасность.

Система пролонгации носит название GelShield и состоит из наружного и внутреннего полимерного матрикса (рис. 4).

После перорального приема дозы в форме таблетки пролонгированного действия, всасывание метформина замедлено по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) составляет 7 часов. В то же время TC_{max} для таблетки с обычным высвобождением составляет 2,5 часа. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия площадь под кривой «концентрация/время» (AUC) аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением два раза в сутки. Колебания максимальной концентрации метформина (C_{max}) и AUC у отдельных пациентов в случае приема метформина в форме таблеток пролонгированного действия сравнимы с теми же показателями, как и в случае приема таблеток с обычным профилем высвобождения.

Всасывание метформина из таблеток пролонгированного высвобождения не изменяется в зависимости от приема пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

Способ применения и дозы

Препарат Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия назначают внутрь. Таблетки проглатывают, не разжевывая, во время ужина (1 раз в день) или во время завтрака и ужина (2 раза в день). Таблетки следует принимать только во время еды.

Доза препарата подбирается путем титрования от минимальной до эффективной лечебной (максимальной) в течение 10–15 дней, в зависимости от целевых значений гликемии. Возможно про-

ведение как монотерапии, так и комбинированной терапии с другими гипогликемизирующими средствами.

Обычная начальная доза — Глюкофаж® Лонг 500 мг: 1 таблетка 1 раз в день во время ужина. При переходе с метформина с обычным высвобождением активного компонента на Глюкофаж® Лонг начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия должна быть равной суточной дозе метформина с обычным высвобождением активного компонента.

Максимальная суточная доза Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия составляет 2000 мг 1 раз в день во время ужина. Если контроль содержания глюкозы не достигается при максимальной суточной дозе, принимаемой 1 раз в день, то можно рассмотреть возможность разделения этой дозы на два приема в день по следующей схеме: Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия 500 мг: 2 таблетки во время завтрака и 2 таблетки во время ужина. За рубежом препарат Глюкофаж® Лонг выпускается в дозировках по 500, 750 и 1000 мг в 1 таблетке. В России он пока представлен дозировкой 500 мг в 1 таблетке.

В заключение необходимо подчеркнуть, что метформин является одним из старейших препаратов и многие его свойства достаточно хорошо изучены, однако данный препарат по праву занимает сегодня лидирующую позицию в лечении СД 2-го типа. Клинические исследования продолжаются, и, возможно, будут открыты многие новые полезные его свойства. ■

Литература

1. Lefebvre P. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C. J., Campbell J. W., Chan J. C. N. Wiley. 2007. P1.
2. De Fronzo R. A. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C. J., Campbell J. W., Chan J. C. N. Wiley. 2007 P. 37.
3. Campbell I. W., Ritz P. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C. J., Campbell J. W., Chan J. C. N. Wiley. 2007 P. 77–88.
4. Muller S., Denet S., Candiloro H. Action of metformin on erythrocyte membrane fluidity in vitro and in vivo // European Journal of Pharmacology. 1997. 337: 103–110.
5. Jonson A. B., Webster J. M., Sum C. F. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type 2 diabetes patients // Metabolism. 1993, 42: 1217–1222.
6. Tiikkainen M., Hakkinen A. M., Korshennikova E., Nyman T. Effect of Rosiglitazone and Metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes // Diabetes. 2004, 53: 2169–2176.
7. Scarpello J. H. Improving survival with metformin: the evidence base to day // Diabetes and Metabolism. 2003, 29: 6 S36–6 S43.
8. Bailey C. J., Howlett H. C. S. Defining patient populations not indicated for metformin. Metformin. The Gold Standard. A Scientific Handbook. Ed. Bailey C. J., Campbell J. W., Chan J. C. N. Wiley. 2007. P. 193–198.
9. Emsley-Smith A. M., Boyle D. I., Evance J. M., Sullivan F., Morris A. D. Contraindication to metformin therapy in patients with type 2 diabetes — a population-based study of adherence to prescribing guidelines // Diabetic Medicine. 2003. 18: 483–488.
10. Stacpoole P. W., Wright E. C., Baumgarten T. G. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adult. DCA-Lactic Acidosis Study Group // The Am. Journal of Medicine. 1992, 97: 47–54.
11. Eurich D. T., Majumdar S. R., Mc Alister F. A., Tsuyuki R. T., Johanson J. A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure // Diabetes care. 2005. 28: 2345–2351.
12. Mc Donald A., Eurich D. T., Majumdar S. R. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database // Diabetes Care. 2010. 33: 1210–1219.
13. Bowker S. L., Veugelers P., Majumdar S. R., Jonson J. A. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin // Diabetes Care. 2006. 29: 254–258.
14. Currie C. J., Pool C. D., Gale E. A. M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes // Diabetology. DOI:10. 1007/s00125–009–1440–6.
15. Landman G. W. G., Kleefstra N., Van Haleren K. J. J. Metformin associated with Lower Cancer Mortality in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. 2010. 33: 322–326.
16. Берштейн Л. М. Гиполипидемические и антидиабетические препараты как средство предупреждения и терапии злокачественных опухолей: клинические данные. НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ РФ, Санкт-Петербург. Сборник тезисов VIII Российского онкологического конгресса. М., 22–24 ноября 2004 года.




метформин пролонгированного действия

Впервые в России: уникальная форма метформина замедленного высвобождения¹

Однократный приём – эффективный контроль сахарного диабета 2 типа



- ▶ Удобство применения – 1 раз в сутки¹
- ▶ Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина²
- ▶ Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток³



1. Диффузионная Система (Diffusion System). Tomlinson P., Donnan S., Weaver J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet. 2005.

2. Blonde L., Bailey G.E., Jabber SA., Reusser CA., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin. 2004; 20:565–72.

3. Fajóka K., Bragg RL., Haz J. et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. Diabetes Clin Pract. 2005; 7:28–38.

Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. ЛО-000986/10 от 16.03.2010. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению. ООО «Ньюкомед Дистрибушн Сентер». 119048, Москва, ул. Волжская, 2, стр. 1. t: (495) 933 5011, ф: (495) 502 1825, www.nycomed.ru, www.glucophage.ru.

NYC 02727

Лечение болевой формы диабетической полинейропатии

С. А. Гордеев*, доктор медицинских наук

Л. Г. Турбина**, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Зусьман**, кандидат медицинских наук

*Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, **МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: нейропатическая боль, альфа-липоевая кислота, Мильгамма, трициклические антидепрессанты, амитриптилин, венлафаксин, прегабалин, трамадол, мексилетин, серотониновый синдром.

Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН) — самый частый вариант диабетической нейропатии, который выявляется более чем у 50% больных с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа [1]. ДПН является второй по частоте встречаемости причиной нейропатической боли (НБ). Распространенность ДПН варьирует в зависимости от используемых диагностических критериев. Частота нейропатии, диагностируемой на основании симптомов, составляет около 25%, а при проведении электронейромиографического исследования — 100% у больных СД [2]. Диагноз ДПН основывается на тщательно собранном анамнезе, неврологическом обследовании, электрофизиологическом исследовании. Типичными симптомами являются ощущение «бегания мурашек», жжения, боли в голених и стопах, ночные судороги мышц. При неврологическом обследовании выявляются ослабление ахилловых рефлексов, нарушение чувствительности по типу «носков» и «перчаток», снижение проприоцептивной чувствительности. При несвоевременно начатом лечении и неэффективности терапии развиваются такие осложнения ДПН, как язвы стоп, которые могут приводить к некрозу, гангрене (диабетическая стопа) и часто к ампутациям. Пациенты с СД нуждаются в ежегодном неврологическом и клиническом обследовании стопы [3].

Общепризнано, что основной причиной развития ДПН является повышенный уровень глюкозы [4]. Соответственно, единственным под-

твержденным методом лечения, способным замедлять и даже в некоторой степени обращать прогрессирование ДПН, является хороший контроль уровня гликемии у больных с инсулинзависимым СД. У пациентов с интенсивной терапией СД (3 или более инъекции инсулина в день либо выполнение непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью дозатора инсулина (уровень HbA_{1c} в диапазоне 6,5–7,5)) наблюдалось достоверное снижение риска развития микрососудистых осложнений и нейропатии [5]. Интенсивное лечение сульфонилмочевинами пациентов с инсулиннезависимым типом СД также приводило к снижению частоты и прогрессирования нейропатии [6]. Однако только достижение нормогликемии не способно быстро ликвидировать клинические проявления ДПН. В связи с этим требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение, особенно для купирования болевого синдрома.

К препаратам патогенетического действия относится альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (Эспа-липон, Тиоктацид, Тиогамма, Тиолепта). Эти препараты являются золотым стандартом патогенетического лечения ДПН. Альфа-липоевая кислота является мощным липофильным антиоксидантом. Тиоктовая кислота, накапливаясь в нервных волокнах, снижает содержание свободных радикалов; увеличивает эндоневральный кровоток; нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки (если его много, как при СД, то он начинает действовать как свободный радикал); улучшает эндотелиальную функцию; снижает уровень общего холестерина, увеличивает уровень антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности. В ряде исследований показано, что

применение альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг/день в/в или перорально в течение от трех недель до шести месяцев уменьшает в клинически значимой степени главные симптомы ДПН, включая боль, парестезии и онемение [7, 8]. Оптимальным считается назначение в начале лечения внутривенного капельного введения альфа-липоевой кислоты (600 мг на 200 мл физиологического раствора) в течение 3 недель (15 капельниц) с последующим приемом 600 мг препарата в виде таблеток (один раз в день за 30–40 минут до еды) в течение 1–2 месяцев.

К препаратам, которые улучшают метаболизм пораженных нервных структур, традиционно относятся витамины группы В, что обусловлено их нейротропными свойствами. Витамин B_1 участвует в синтезе ацетилхолина, а B_6 — в синтезе нейромедиаторов, передаче возбуждения. Витамин B_{12} улучшает трофику периферических нервов. Показана высокая эффективность препарата Мильгамма даже в комплексном лечении ДПН. В его состав входят 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Препарат назначается по одному драже 2–3 раза в сутки в течение 3–5 недель. Важно, что Мильгамма содержит бенфотиамин, липидорастворимость которого является причиной достижения высокой концентрации тиамин в крови и тканях.

Данные об эффективности и профиле безопасности позволяют рассматривать альфа-липоевую кислоту и бенфотиамин как препараты первой линии патогенетически ориентированной терапии диабетической полинейропатии [9].

В двух мультицентровых плацебо-контролируемых исследованиях 1335 пациентов с ДПН показано, что прием ацетил-L-карнитина в дозе 1000 мг

3 раза в день в течение 6 и 12 месяцев значительно уменьшал симптоматику ДПН [10].

Направление патогенетической терапии является чрезвычайно важным и во многом предопределяет прогноз. Однако лечение проводится длительными курсами и не всегда сопровождается быстрым очевидным клиническим улучшением. В то же время даже при негрубой ДПН может иметь место выраженный болевой синдром, приводя к нарушениям сна, депрессии, тревоге и социальной дезадаптации. Именно поэтому параллельно с патогенетической терапией чрезвычайно важно проводить своевременную симптоматическую терапию НБ.

Хочется сразу подчеркнуть, что простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болей при ДПН не рекомендуются из-за их неэффективности [11]. К сожалению, в мире более 60% больных с НБ по-прежнему получают эти препараты, что недопустимо и чрезвычайно опасно при длительном применении (осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и крови). Основными группами препаратов для лечения НБ при ДПН являются: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды, антиаритмические средства, средства местного действия.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) стали одними из первых препаратов, которые продемонстрировали свою эффективность в лечении пациентов с НБ [12]. Тем не менее в России зарегистрирован только один ТЦА — амитриптилин, который используется для лечения НБ (постгерпетическая невралгия, ДПН). Считается, что обезболивающее действие ТЦА связано с ингибированием ими обратного захвата серотонина и норадреналина, следствием чего является усиление нисходящей активности норадренергических и серотонинергических систем, оказывающих тормозящее влияние на проведение болевых импульсов по ноцицептивным путям в ЦНС. Помимо блокирования обратного захвата серотонина и норадреналина ТЦА блокируют альфа₁-адренергические, H₁-гистаминовые, M-холинергические рецепторы, что обуславливает целый ряд противопоказаний и побочных эффектов, ограничивающих их применение. Среди побочных эффектов наблюдаются нарушение зрения, сухость во рту, синусовая тахикардия, запор, задержка мочи, спутанность сознания

и/или нарушение памяти (антихолинергические эффекты); седативный эффект, сонливость, увеличение веса (H₁-гистаминовые эффекты); ортостатическая гипотензия, головокружение, тахикардия (альфа₁-адренергические эффекты) [13]. ТЦА противопоказаны больным с острым и подострым инфарктом миокарда, с нарушением внутрижелудочковой проводимости, с закрытоугольной глаукомой, принимающими ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО). Эти препараты следует применять с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС), аритмией, артериальной гипертонией, после инсульта, а также с задержкой мочи или вегетативной недостаточностью. Данное обстоятельство существенно ограничивает применение ТЦА в общемедицинской практике. Эффективность применения ТЦА (амитриптилин, дезипрамин, кломипрамин, имипрамин) при лечении болевой формы ДПН показана в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [14]. Наиболее распространенными препаратами этой группы, применяемыми для лечения болевых полинейропатий, являются амитриптилин и имипрамин [15]. Наиболее широко используется амитриптилин. Начальная доза препарата составляет 10–12,5 мг на ночь, затем дозу постепенно увеличивают на 10–25 мг каждые 7 дней до достижения эффекта (максимально до 150 мг/сут). Суточную дозу принимают однократно на ночь или дробят на 2–3 приема. При сопутствующей депрессии обычно требуется назначение более высоких доз препарата. При непереносимости амитриптилина возможно назначение других ТЦА, например имипрамина или кломипрамина. Пробное лечение антидепрессантами должно продолжаться как минимум 6–8 недель, при этом максимально переносимую дозу пациент должен принимать не менее 1–2 недель. Хотя амитриптилин эффективен примерно у 70% больных с НБ, выраженные побочные эффекты ограничивают его применение. Перед назначением любого ТЦА обязательно предварительное проведение ЭКГ, особенно у лиц старше 40 лет.

При плохой переносимости ТЦА возможно применение тетрациклических антидепрессантов (например, мапротилина, 25–100 мг/сут) или селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксина, 150–225 мг/сут, или дулоксетина, 60–120 мг/сут) [16].

Эффективность венлафаксина неоднократно доказана в ходе исследований, включавших пациентов с ДПН [17, 18], при этом у него отсутствуют постсинаптические эффекты, свойственные для ТЦА (действие на M-холинорецепторы, альфа-адренергические и гистаминовые рецепторы). Это делает препарат более безопасным, чем ТЦА. Наступление противоболевого эффекта отмечено уже на второй неделе терапии [19]. Таким образом, венлафаксин является эффективным, безопасным, хорошо переносимым лекарственным средством при лечении ДПН. В трех мультицентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях длительностью от 12 до 13 недель показана эффективность применения дулоксетина в дозе от 60 до 120 мг/сут у больных с болевой ДПН. В результате исследований обнаружено 50% снижение интенсивности боли при лечении дулоксетином (вне зависимости от применяемой дозы) у 41% больных, по сравнению с 24% пациентов, принимавших плацебо [20].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам) вызывают меньше побочных действий, но оказывают менее отчетливый противоболевой эффект, что, возможно, объясняется отсутствием прямого влияния на норадренергическую передачу. Они показаны, главным образом, в тех случаях, когда боль связана с депрессией, а больной плохо переносит другие антидепрессанты [16].

Поскольку НБ часто сопровождается депрессией, актуальным является выбор препарата, эффективно воздействующего на это психопатологическое состояние и обладающего хорошим профилем безопасности. Одним из таких препаратов является пипофезин (Азафен) [21]. Механизм антидепрессивного действия основан на избирательном ингибировании обратного захвата серотонина и норадреналина, что приводит к увеличению их концентрации в ЦНС. Препарат не обладает кардиотоксическими свойствами. В связи с отсутствием холинолитического действия Азафен можно назначать больным глаукомой и другими заболеваниями, при которых противопоказано применение препаратов, обладающих холинолитической активностью, в том числе имипрамина и амитриптилина. Отсутствие выраженных побочных явлений позволяет назначать препарат больным с соматическими заболеваниями и лицам пожилого

возраста, прежде всего, в амбулаторной практике.

Среди антиконвульсантов, применяемых при лечении болевой ДПН, наиболее эффективными являются габапентин (Нейронтин) и прегабалин (Лирика) [22, 23]. Механизм действия габапентина и прегабалина, по-видимому, основан на способности связываться с альфа-2-дельта-субъединицами потенциалзависимых кальциевых каналов периферических сенсорных нейронов. Это приводит к снижению входа кальция в пресинаптический нейрон, в результате чего уменьшается высвобождение главных медиаторов боли (глутамата, норадреналина и субстанции Р) перевозбужденными нейронами, что сопровождается редукцией болевого синдрома. Оба препарата обладают хорошей переносимостью и высокой эффективностью, наблюдаемой уже на 1-й неделе лечения. Наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение и сонливость. Начальная доза габапентина — 100–300 мг на ночь. Затем суточную дозу постепенно увеличивают каждые 3–5 дней на 100–300 мг, переходя на трехкратный прием. Средняя эффективная доза составляет 1800 мг/сут (600 мг 3 раза в день), максимальная — 3600 мг/сут. На титрование дозы габапентина может уйти от 2 до 8 недель. Прежде чем делать вывод о неэффективности препарата, его максимально переносимую дозу следует принимать 1–2 недели. По показателям эффективности и безопасности прегабалин примерно соответствует габапентину, но в отличие от габапентина обладает линейной фармакокинетикой, что обеспечивает предсказуемость изменений концентрации препарата в плазме крови при изменении дозы. Диапазон суточных доз прегабалина — 150–600 мг/сут в 2 приема. При лечении болевой ДПН стартовая доза может составлять 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут через 3–7 дней. При необходимости можно увеличить дозу до максимальной (600 мг/сут) через 7-дневный интервал. В соответствии с опытом применения препарата, при необходимости прекращения приема рекомендуется постепенно снижать дозу в течение недели. Прегабалин быстрее всасывается в кровь и обладает более высокой биодоступностью (90%) по сравнению с габапентином (33–66%). Вследствие этого препарат эффективен в меньших дозах и обладает меньшей частотой и выраженностью побочных

эффектов, в особенности седации [22, 23].

Использование опиоидов для лечения болевых синдромов возможно только при отсутствии эффекта от других препаратов. Среди опиоидов наиболее эффективными при лечении болевой ДПН оказались оксикодон в дозе 37–60 мг/сут [24] и трамадол (препарат, обладающий низкой аффинностью к опиоидным μ -рецепторам и одновременно являющийся ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина). Лечение трамадолом начинают с дозы 50 мг на ночь (или 25 мг 2 раза в день), спустя 5–7 дней дозу увеличивают до 100 мг/сут. При необходимости дозу повышают до 100 мг 2–4 раза в день. Пробное лечение трамадолом должно продолжаться не менее 4 недель [25]. Опиоиды ценятся за их болеутоляющие свойства, но препараты этого класса вызывают в организме и чрезвычайно выраженные и опасные побочные эффекты. Комбинация трамадола с парацетамолом (Залдиар) позволяет снизить дозу трамадола и тем самым риск побочного действия, не жертвуя анальгетическим эффектом [26]. При комбинации двух указанных препаратов, обладающих разным механизмом действия (механизм анальгетического эффекта парацетамола может быть связан с ингибирующим эффектом на центральный синтез простагландинов, возможно, за счет торможения ЦОГ-3), возникает эффект синергизма. Адекватное обезболивание при приеме комплекса препаратов наблюдается в 1,5–3 раза чаще, чем при применении каждого из соединений в соответствующих дозах. Кроме того, для парацетамола и трамадола характерен взаимодополняющий фармакокинетический профиль, благодаря которому препарат быстро начинает действие — уже через 15–20 минут (за счет парацетамола) и длительное время поддерживает анальгетический эффект (за счет трамадола) [26]. В состав Залдиара входит низкая доза трамадола (в одной таблетке содержится 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола), поэтому побочные эффекты при его применении возникают реже, чем при применении трамадола. Назначение препарата не требует длительного титрования дозы, лечение может быть начато с дозы 1–2 таблетки в день, в последующем доза может быть повышена до 4 таблеток в сутки.

Пероральный антиаритмический препарат мексилетин также относится к анестетикам. Считается, что мекси-

летин блокирует натриевые каналы, таким образом стабилизируя мембрану нейронов и блокируя передачу болевых импульсов. Испытания по применению мексилетина при НБ дают противоречивые результаты. В ряде случаев мексилетин значительно уменьшает боль, особенно при его применении в высоких дозах. Однако при этом чаще возникают побочные эффекты, в частности со стороны ЖКТ. Препарат следует применять с осторожностью при наличии в анамнезе сердечной патологии или выявлении нарушений при ЭКГ-исследовании [27].

В ряде исследований было показано, что применение местных анестетиков (кремов, гелей и пластыря (Версатис) с 5-процентным содержанием лидокаина или препаратов на основе экстрактов жгучего перца — капсаицина) было эффективным при лечении болевой формы ДПН [27, 28]. Эффект лидокаина основан на блокировании транспорта ионов натрия через мембрану периферических нейронов, в результате чего происходит стабилизация клеточной мембраны, замедляется распространение потенциала действия, а следовательно, уменьшается боль. Из побочных эффектов может наблюдаться местное раздражение кожи в области нанесения, которое чаще всего незначительно и быстро проходит. Действие препаратов капсаицина основано на истощении запасов субстанции Р в терминалах сенсорных волокон. Жжение, покраснение и зуд в месте нанесения являются наиболее частыми побочными эффектами, часто отмечается усиление боли при первом нанесении препарата.

Тем не менее ни одно лекарственное средство нельзя рассматривать в качестве единственного препарата для лечения боли при ДПН [29]. Нередки случаи, когда применение любого из перечисленных выше средств оказывается недостаточно эффективным и возникает потребность в комбинации препаратов. Поэтому хотя число одновременно принимаемых пациентом лекарственных средств по общему правилу следует стараться ограничивать, но в большинстве случаев НБ при ДПН удастся адекватно контролировать лишь с помощью комбинации двух и более препаратов. Нерационально сразу же назначать комбинацию нескольких средств: первоначально следует испробовать один препарат, и лишь убедившись, что в переносимых данным пациентом дозах он оказывает лишь частичный эффект, к нему следует присоединить следую-

щее средство, которое, как правило, обладает иным механизмом действия. В клинической практике часто комбинируют антидепрессант с антиконвульсантом, антиконвульсант с трамadolом или Залдиаром. Рекомендуются избегать сочетания трамалола (особенно больших доз) с ИМАО, СИОЗС и СИОЗСН, так как подобная комбинация может спровоцировать серотониновый синдром. С осторожностью трамалол следует назначать в комбинации с трициклическими антидепрессантами (учитывая риск серотонинового синдрома) [30].

Нефармакологические методы лечения ДПН включают в себя психотерапию, бальнеотерапию, гипербарическую оксигенацию (1,2–2 атм.), фототерапию, магнитотерапию, электрофорез, диадинамические токи, электростимуляцию паретических мышц, чрескожную электростимуляцию, иглорефлексотерапию. Противопоказанием к их применению является тяжелое состояние больного, обусловленное соматической патологией и/или тяжелая декомпенсация метаболизма. Рядом авторов показана высокая эффективность электростимуляции спинного мозга, используемой для лечения болевой диабетической нейропатии [31]. Как правило, имплантацию стимуляторов производят у пациентов с рефрактерными к фармакотерапии болевыми синдромами.

В заключение следует заметить, что лечение каждого пациента должно быть индивидуальным с учетом клинических особенностей, а также наличия коморбидных заболеваний (тревоги, депрессии, заболеваний внутренних органов и т. д.). При выборе лекарственных препаратов, помимо непосредственного анальгетического эффекта, должны быть учтены другие положительные эффекты выбранного препарата (уменьшение уровня тревоги, депрессии, улучшение сна и настроения), а также его переносимость и возможность развития серьезных осложнений.

Ряд авторов в качестве препаратов первого ряда при лечении болевых форм полинейропатий рекомендуют ТЦА и габапентин или прегабалин. К препаратам второго ряда относят СИОЗСН — венлафаксин и дулоксетин. Они обладают меньшей эффективностью, но более безопасны, имеют меньше противопоказаний по сравнению с ТЦА, и им должно быть отдано предпочтение при лечении больных с сердечно-сосудистыми факторами риска. Препараты третьей линии включают в себя опиоиды. К препаратам с более слабым эффектом относятся

капсаицин, мексилетин, окскарбазепин, СИОЗС, топирамат, мемантин, миансерин [32]. ■

Литература

1. *Строков И. А., Строков К. И., Ахмеджанова Л. Л., Албекова Ж. С.* Тиоктадид в лечении диабетической полинейропатии // Трудный пациент. Архив. 2008. № 12. С. 19–23.
2. *Галиева О. Р., Джанашия П. Х., Мирина Е. Ю.* Лечение нейропатической нейропатии // Международный неврологический журнал. 2008. № 1. С. 77–81.
3. American Diabetes Association. Preventive foot care in people with diabetes // Diabetes Care. 2002. № 25 (Suppl. 1). P. 69–70.
4. *Feldman E. L., Russell J. W., Sullewan K. A., Golovoy D.* New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy // Curr. Opin. Neurol. 1999. Vol. 12, № 5. P. 553–563.
5. Retinopathy and neuropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342, № 6. P. 381–389.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group // Lancet. 1998. Vol. 352 (9131). P. 837–853.
7. *Бреговский В. Б.* Болевые формы диабетической полинейропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы) // Боль. 2008. № 1 (18). С. 29–34.
8. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A.* et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 2365–2370.
9. *Varkonyi T., Kempler P.* Diabetic neuropathy: new strategies for treatment // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2008. Vol. 10. P. 99–108.
10. *Sima A. A. F., Calvani M., Mehra M.* et al. Acetyl L Carnitine improves pain, nerve regeneration and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. P. 96–101.
11. *Левин О. С.* Лечение болевого синдрома при полинейропатиях // Трудный пациент. 2007. № 4. С. 27–32.
12. *Saarto T., Wiffen P. J.* Antidepressants for neuropathic pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 4: CD005454.
13. *Bennet M.* (ed). Neuropathic pain. Oxford University Press, 2006. 176 p.
14. *Sindrup S. H., Otto M., Finnerup N. B.* et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain // Basic and Clin. Pharm. and Ther. 2005. Vol. 96. P. 399–409.
15. *Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A.* The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 1518–1522.
16. *Fennerup N. B., Otto M., McQuay N. J.* Algorithm of neuropathic pain treatment // Pain. 2005. V. 118. P. 289–305.
17. *Jann M. W., Slade J. H.* Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression // Pharmacotherapy. 2007. Vol. 27, № 11. P. 1571–1587.
18. *Rowbotham M. C., Goli V., Kunz N. R.* et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study // Pain. 2004. Vol. 110. P. 697–706.
19. *Kadiroglu A. K., Sit D., Kayabasi H.* et al. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. 2008. Vol. 22, № 4. P. 241–245.
20. *Wernicke J. F., Pritchett Y. L., D'Souza D. N.* et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain // Neurology. 2006. Vol. 67. P. 1411–1420.
21. *Андреева Н. И., Асина В. В., Либерман С. С.* Отечественные антидепрессанты. Азафен // Хим.-фармацевтич. журн. 2000. Т. 5. С. 16–20.
22. *Arezzo J. C., Rosenstock J., LaMoreaux L., Pauer L.* Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial // BMC Neurol. 2008. Vol. 8. P. 33.
23. *Backonja M., Gланzman R. L.* Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials // Clin. Ther. 2003. Vol. 25. P. 81–104.
24. *Gimbel J. S., Richrds P., Portenoy R. K.* Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial // Neurology. 2003. Vol. 60. P. 927–934.
25. *Dworkin R. H.* Advances in neuropathic pain // Arch. Neurol. 2003. V. 60. P. 1524–1534.
26. *Medve R., Wang J., Karim S.* Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain // Anesthesia Progress. 2001. V. 23. P. 34–37.
27. *Данилов А. Б., Давыдов О. С.* Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с.
28. *Левин О. С.* Полинейропатия. М.: МИА, 2006. 496 с.
29. *Chong M. S., Hester J.* Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options // Drugs. 2007. Vol. 67, № 4. P. 569–585.
30. *Barbano R. L., Herrmann D. N., Hart-Gouleau S.* et al. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy // Arch. Neurol., 2004. V. 61. P. 914–918.
31. *Daousi C., Benbow S. J., MacFarlane I. A.* Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy // Diabet. Med. 2005. Vol. 22. P. 393–398.
32. *Attal N., Cruccu G., Haanpaa M.* et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // European Journal of Neurology. 2006. Vol. 13. P. 1153–1169.

Вкусовое восприятие у больных сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы)

Д. А. Кахраманова

А. Л. Давыдов, доктор медицинских наук, профессор

В. А. Ольхин, доктор медицинских наук, профессор

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: сахаропонижающие препараты, сульфонилмочевина, гипергликемия, гипергликемия натощак, диабетическая энтеропатия, метформин, вкусовая сенсорная система, извращения вкуса.

Сахарный диабет остается одной из наиболее драматичных проблем клинической медицины. В первую очередь, это обусловлено его широким распространением, тяжестью осложнений, инвалидизацией, высокой смертностью, сложностью патогенеза, отсутствием до настоящего времени четких представлений о причинах и механизмах развития данного заболевания.

Сахарный диабет 2-го типа называют мультифакториальным заболеванием с чрезвычайно сложной этиологией и патогенезом, решаемой ныне на молекулярно-генном уровне [29].

Статистические данные как отечественных, так и зарубежных исследований показывают, что от 1% до 3% населения земного шара страдает этой хронической пожизненной патологией и с каждым годом их число неуклонно возрастает. Болеет диабетом стали чаще и дети, причем с самого раннего возраста [3, 6]. Прогнозирование прироста этого заболевания ежегодно составляет примерно 5–7% [21, 23].

Манифестации сахарного диабета 2-го типа могут предшествовать инсулинорезистентность и гиперинсулинемия в течение десятков лет. Проблема инсулинорезистентности стоит особо

остро, так как связана с возникновением и развитием тяжелых микро- и макроангиопатий, повреждением функции эндотелия сосудов [1, 5, 23].

Наряду с нарушением секреции, резистентность к инсулину является основным компонентом сахарного диабета 2-го типа. Синдром резистентности к инсулину проявляется гиперинсулинемией, дислипотеинемией, гипертензией и снижением фибринолиза, т.е. факторами риска инсулиннезависимого сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Для лечения резистентности к инсулину уже давно применяется бигуанид метформин. К числу более новых препаратов относится троглитазон — препарат группы тиазолидиндионов. Этот препарат значительно снижает резистентность к инсулину, но иногда оказывает токсическое действие, в частности на печень [10].

Данные, полученные Kekalainen и соавт. [23], указывают, что гиперинсулинемия и группа связанных с ней факторов риска сердечно-сосудистой патологии являются важными прогностическими факторами развития сахарного диабета в течение 8 лет, независимо от отягощенной наследственности по сахарному диабету с регуляцией местного и системного кровообращения.

Исследователи приводят данные об учащении инфарктов миокарда у больных, получающих интенсивное лечение инсулином, особенно при

снижении у них уровня гликозилированного гемоглобина. Указывают, что пероральные сахаропонижающие препараты, не относящиеся к группе сульфонилмочевины (троглитазон, метформин), могут уменьшать показания к переводу больных на инсулин.

На сегодняшний день вопрос о целесообразности интенсивной инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 2-го типа с макроангиопатией остается открытым и спорным [10, 14].

Одним из основных проявлений сахарного диабета считается повышение уровня сахара в крови, т.е. гипергликемия. Большинство авторов считают, что она играет основную роль в развитии диабетических осложнений.

Показано, что у больных сахарным диабетом гипергликемия вызывает усиление окислительного процесса, что приводит к интенсификации перекисного окисления липидов клеточных мембран [22]. Эти нарушения инициируют окислительный стресс в сосудах, активизирующий факторы транскрипции в клетках сосудистой стенки, что в конечном счете приводит к прогрессированию атеросклероза [8].

Goraul и соавт. [20] пришли к мнению, что окислительный стресс является ранним процессом в прогрессировании сахарного диабета 2-го типа и может предшествовать развитию эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности.

По мнению James и соавт. [22] гиперинсулинемия является главным элементом, объединяющим ожирение, сахарный диабет и артериальную гипертензию.

Huang и соавт. [21] выявили связь между концентрацией липопротеинов и показателями свертывания крови у пожилых больных сахарным диабетом 2-го типа, показали повышение свертывающей способности крови и снижение фибринолиза, особенно у тех, кто перенес инфаркт мозга в прошлом. Эти изменения усугубляют течение сахарного диабета и имеют прямое отношение к развитию сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа. Частота фатальных исходов достигала 44,7% [19].

Полученные данные позволяют считать, что в крови больных диабетом имеется фракция высокоатерогенных множественно-модифицированных липопротеиновых частиц, которые могут играть существенную роль в процессах ускоренного атерогенеза.

Shah и соавт. [27] заключили, что при гиперинсулинемии и гипергликемии повышение уровня свободных жирных кислот в плазме вызывает нарушение метаболизма глюкозы у женщин за счет ингибирования утилизации глюкозы во всем организме, поглощения глюкозы мышцами и подавления образования глюкозы во внутренних органах. Таким образом, повышение уровня свободных жирных кислот вызывает нарушение метаболизма глюкозы у женщин.

Также важным в развитии диабета является возрастной фактор. В пожилом возрасте диабет протекает в большинстве случаев довольно легко и больные зачастую обходятся без инъекций инсулина, в молодом же возрасте диабет характеризуется более тяжелым течением, требующим ежедневных инъекций инсулина [3, 18, 22].

Под неконтролируемым сахарным диабетом 2-го типа понимают стойкую гипергликемию натощак > 300 мг/дл или повышение уровня гликозилированного гемоглобина выше верхней границы нормы на 100% и более, повторные тяжелые гипогликемии, резкие колебания уровня глюкозы, повторяющиеся эпизоды диабетического кетоацидоза, частые пропуски школы или работы. В связи со снижением иммунного статуса у больных сахарным диабетом достаточно высок процент инфекционных осложнений (изъязвления нижних

конечностей составляет 25%). Нередко госпитализация необходима в связи с осложнениями сахарного диабета со стороны сердечно-сосудистой системы, нервной системы, почек и других органов, а также в связи с инфекцией, операциями и другими показаниями [6, 9, 24].

Относительный риск смертности от разных причин, скорректированный по возрасту и полу, составлял 1,51 для случаев вновь диагностированного диабета в соответствии с критериями Американской диабетологической ассоциации. Концентрация глюкозы натощак 7,0 ммоль/л и выше независимо от концентрации глюкозы в плазме при пероральном тесте на толерантность к глюкозе, 1,60 — для вновь диагностированного диабета в соответствии с критериями ВОЗ и 1,98 — для изолированной гипергликемии при пероральном тесте на толерантность к глюкозе [32].

Таким образом, недиагностированный диабет связан с повышенной смертностью от разных причин с использованием любых критериев. Повышенная смертность в результате сердечно-сосудистых заболеваний связана только с диабетом, диагностированным по концентрации глюкозы натощак. Смертность в этой популяции была сходной при использовании критериев Американской диабетологической ассоциации и ВОЗ [32].

На современном уровне развития диабетологии применение высоких технологий и методов исследования на молекулярном и генетическом уровне позволяет лучше понять тонкие молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и особенно его поздних осложнений [7].

Исходя из этого, следует осуществлять раннюю диагностику и профилактику диабета, сосудистых и других осложнений [2, 3].

В последние годы достигнуто существенное увеличение продолжительности жизни больных сахарным диабетом 2-го типа, а также существенное улучшение качества жизни этих людей [6, 9, 15]. Однако с увеличением продолжительности жизни больных на первый план выступила новая, чрезвычайно важная проблема — нарастание по частоте и тяжести поздних осложнений заболевания с поражением практически всех органов и систем [6, 9].

Заболеваемость населения сахарным диабетом имеет и особую социальную

значимость, которая состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности в связи с поздними сосудистыми осложнениями. К ним относятся: микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия и гастропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей) [17].

Диабетические кардионейронефро- и ретинопатии до сих пор остаются фатальными осложнениями сахарного диабета, так как неизбежно ведут к гибели больных от терминальной почечной и сердечной недостаточности [24].

Наиболее перспективным и экономичным для здравоохранения направлением в развитии современной диабетологической помощи является профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета, которая возможна только при ранней диагностике и своевременном назначении патогенетической терапии.

По данным Stender S. и соавт. [28] у 30–75% больных диабетом нарушаются функции желудочно-кишечного тракта. Частоту поражения органов пищеварения при диабете можно в основном объяснить нейропатией автономной нервной системы, в первую очередь поражением блуждающего нерва. При этом определенное значение имеет локальное нарушение микроциркуляции, особенно заметное при поражении зубов и десен. Так, клинические признаки диабетического пародонтита в виде пастозности и кровоточивости десен, множественного кариеса, зубных отложений, расшатывания и выпадения зубов, сопровождающегося почти всегда пиореей, сочетаются с микроангиопатией примерно у 2/3 больных сахарным диабетом [3].

Также у этих пациентов страдают и желудок, и кишечник; развивается диабетическая энтеропатия, приводящая к расширению желудка и нарушению регуляции процессов пищеварения, к запорам и поносам; развивается тяжелое осложнение, связанное с нервными нарушениями, — атония сфинктера и недержание кала. Возникновение язвенной болезни сахарный диабет не инициирует. При плохой компенсации сахарного диабета нарушается нормальное функционирование печени, развивается гепатомегалия [13, 14].

Диабет сопровождается заболеваниями гастродуоденальной системы,

что обусловлено степенью тяжести расстройств углеводного обмена. Нарушения метаболических процессов у больных сахарным диабетом носят вторичный характер, что взаимосвязано с изменениями моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с деструктивными процессами в слизистой оболочке. Аутоиммунная реакция к *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки лежит в основе дистрофических и некробиотических процессов, приводящих к ulcerогенезу [13, 14].

Проведенная работа может послужить основой для создания новых подходов к лечению больных сахарным диабетом 2-го типа с учетом изменений гастродуоденальной системы.

В патогенезе диабета в последние годы особенно интенсивно исследуют нарушения со стороны нервной системы, в том числе и сенсорные нейропатии [23]. Как правило, при диабете характерно множественное поражение ряда периферических нервов (полинейропатия), но в некоторых случаях может развиваться диабетическая мононейропатия [17, 19]. Развивается в результате поражения эндоневральных сосудов, что подтверждается наличием взаимосвязи между толщиной базальной мембраны этих сосудов и плотностью нервных волокон в периферическом нерве при сахарном диабете. Более 50% больных сахарным диабетом страдают диабетической полинейропатией.

Частота поражений нервной системы при сахарном диабете зависит не только от длительности заболевания, но и от возраста больных. Чаще всего они появляются у больных старше 50 лет после какого-либо продолжительного периода существования сахарного диабета [3, 15].

В попытке раскрыть причины неэффективности терапии сахаропонижающими препаратами у взрослых больных сахарным диабетом без ожирения Sa и соавт. [26] называют два фактора: аутоантитела к островковым клеткам или обратимая рефрактерность бета-клеток. Данные исследования показали, что безуспешность лечения сахароснижающими препаратами обусловлена наличием аутоантител и десенсибилизацией бета-клеток. Аутоантитела к бета-клеткам могут присутствовать у 44% больных. Но у больных с аутоантителами бета-

клетки сохраняют способность восстанавливать свою функцию после периода отдыха в результате инсулинотерапии. Сохранность ответа бета-клеток с восстановленной в результате инсулинотерапии функцией на действие сахароснижающих препаратов не известна и требует изучения.

В мировой литературе остро поднимается роль специализированной терапии больных сахарным диабетом 2-го типа, с учетом современных достижений в клинической диабетологии [18].

Наиболее распространенным является использование метформина (Метфогамма), который снижает прибавку массы тела, уменьшает потребность в инсулине и улучшает контроль гликемии, повышает качество жизни. Лечение метформином следует рекомендовать при переходе на инсулинотерапию диабета 2-го типа. Показано, что метформин существенно не влияет на артериальное давление у больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих интенсивную инсулинотерапию [14, 16]. Данный препарат следует принимать по 1 таблетке 1–2 раза в день, во время или после еды. Дозировка 500, 850 и 1000 мг назначается индивидуально в зависимости от концентрации глюкозы в крови.

Выявлено сходство глюкозопонижающего действия пиоглитазона, метформина и глимепирида у больных с вновь диагностированным сахарным диабетом 2-го типа. Отмечены особенности действия глимепирида (Амарил) в отношении быстрого снижения концентрации глюкозы в плазме крови, который принимается утром до еды по 1 таблетке (начальная доза 1 мг) под контролем концентрации глюкозы крови. Также отмечено благоприятное действие пиоглитазона (производное тиазолидиндионного ряда) на концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и жирных кислот, что следует учитывать при индивидуальном выборе препаратов [14]. Пиоглитазон назначается внутрь 1 раз в день (независимо от приема пищи). Монотерапия пиоглитазоном 15–30 мг/сут, при необходимости доза может быть увеличена до 45 мг/сут.

При сахарном диабете достаточно часто выявляется патология со стороны органов полости рта. При этом одни поражения находятся в связи с сахарным диабетом, другие, хотя

и не так тесно, связаны с этим заболеванием, тем не менее достоверно чаще встречаются среди лиц, больных сахарным диабетом [11, 12].

Слизистая оболочка полости рта, в частности язык, свидетельствует о состоянии здоровья и в первую очередь отражает состояние полости рта и желудочно-кишечного тракта [13]. Полость рта является наиболее ранним и тонким индикатором различных расстройств обмена веществ в организме, и, следовательно, изучение состояния слизистой полости рта в возрастном аспекте может помочь в разрешении некоторых диагностических и дифференциально-диагностических задач [11, 12, 13].

Вкусовая сенсорная система определяется сегодня как морфофизиологическая система, обеспечивающая восприятие и анализ химических веществ, поступающих в полость рта, а также отражающая функциональное состояние организма.

Уменьшение численности вкусовых почек приводит к снижению вкусовой чувствительности [11, 12]. У больных сахарным диабетом 2-го типа этому способствует нарушение ауторегуляции церебрального кровотока с вегетативной нейропатией [11].

Утрата вкусового ощущения существенно снижает качество жизни и ухудшает общее и социальное состояние здоровья человека [11, 12].

Итальянские исследователи провели крупномасштабное исследование по этиологии нарушений вкуса среди популяции. Авторы установили, что нарушение вкуса вызывается широким спектром причин: нервными, эндокринными, метаболическими, инфекционными, иммунологическими, медикаментозными, хирургическими. Вкусовая сенсорная система уязвима как для внутренних, так и для внешних факторов [25].

Деятельность вкусовой сенсорной системы тесно связана с работой пищеварительного аппарата. С одной стороны, с рецепторного отдела вкусовой сенсорной системы рефлекторно «запускается» отделение слюны и желудочного сока, оказывается влияние на моторику пищеварительной системы; с другой стороны, уровень активности вкусовых воспринимающих структур зависит от степени наполнения пищей желудочно-кишечного тракта. Так, чувствительность вкусовых рецепторов, максимальная натощак, после приема пищи значительно

снижается [25]. Существенную роль играет вкусовая сенсорная система в предпочтительном выборе тех или иных пищевых продуктов [25]. При утрате пищи вкуса и запаха, а также при денервации ротовой полости, разрушении таламических ядер или коркового отдела вкусового анализатора частично или полностью нарушается вкусовой анализ [15].

В ряде случаев извращения вкуса вызываются заболеваниями внутренних органов, нарушением обмена веществ; ощущение горечи отмечается при заболеваниях печени и желчного пузыря, ощущение кислоты — при желудочных диспепсиях, ощущение сладкого во рту — при выраженных формах сахарного диабета [4].

На фоне развития изменений слизистой оболочки полости рта с явлениями атрофии, повышенным ороговением эпителия и появлением эрозий на языке отмечено прогрессирующее уменьшение количества функционирующих грибовидных сосочков и извращение вкусового восприятия [11, 12].

Многие заболевания слизистой оболочки полости рта и языка, являясь отражением каких-либо патоло-

гических процессов в других органах, приводят к изменению функционального состояния вкусового анализатора. При этом изменение вкусовой чувствительности может быть ранним признаком заболевания организма [8]. Но, несмотря на то, что эти симптомы могут иметь диагностическое значение, работ, посвященных изучению вкусовой сенсорной системы, в этом аспекте насчитывается немного [7].

Voros-Balog и соавт. [31] считают, что «географический» язык (5,7%) может свидетельствовать об аллергическом заболевании. При обследовании языка у 1017 школьников в 35,11% случаев найдены те или иные изменения языка, в том числе на фоне диабета [31].

В деятельности вкусового анализатора существенную роль играет такой пищевой гуморальный фактор, как содержание глюкозы в крови, который является ведущим компонентом пищевой биологической потребности, обуславливающей формирование пищевого мотивационного состояния [7].

Нарушение гомеостаза глюкозы является патогенетическим призна-

ком заболевания сахарного диабета. Это заболевание поражает людей разных возрастных и социальных групп, среди которых с каждым годом увеличивается число лиц молодого возраста. На ранних стадиях патологии углеводного обмена, когда человек ощущает себя здоровым, могут появляться первые признаки разбалансированности в четко отлаженном глюкозном гомеостазе, изменение чувствительности различных воспринимающих структур, в том числе вкусовой сенсорной системы [7, 12].

Для изучения вкусовой рецепции при диабете был использован наряду с пороговым и метод функциональной мобильности, при этом показано, что нарушение вкусового восприятия находится в коррелятивных отношениях с тяжестью заболевания и уровнем сахара в крови [7]. Были отмечены особенности вкусовой чувствительности при сахарном диабете у детей [7].

Нарушение процессов восприятия при сахарном диабете может распространяться и на обонятельный анализатор. Так, Такаута и соавт. [30] приводят описание острой потери чувства обоняния у мужчины 61 года

11-15 апреля, Москва
Российская Академия
Государственной Службы

Уважаемый читатель!

Журнал «Лечащий Врач»
ПРИГЛАШАЕТ ВАС к своему стенду*
на Конгрессе «Человек и лекарство»

ТОЛЬКО ВО ВРЕМЯ КОНГРЕССА
оформите подписку
на журнал «Лечащий Врач»

**и получите
подарочный набор***

от «Доппельгерц»®!



* КОЛИЧЕСТВО ПОДАРОЧНЫХ НАБОРОВ ОГРАНИЧЕННО

* Расположение стенда журнала «Лечащий Врач»
— антресоль 1 учебного корпуса РАГС.

The Practitioner
Лечащий Врач

с сахарным диабетом 2-го типа. После нескольких лет успешного лечения с помощью диеты (1600 ккал) и без приема лекарственных средств симптомы гипосмии исчезли. Эти авторы полагают, что гипосмия была вызвана диабетической мононейропатией первого черепного нерва (n. olfactorius).

Состояние глюкозного гомеостаза, поддержание которого осуществляется соответствующей функциональной системой, принадлежит к числу критериев здоровья и слаженной работы системы. Данное положение подтверждается изучением вкусового восприятия у практически здоровых людей при внутривенном введении глюкозы, а также изучением гуморального фона гастролингвального рефлекса [13].

Принимая во внимание известные в литературе данные о роли вкусового рецепторного аппарата в деятельности целостного организма, а особенно при сахарном диабете, исследование пороговой густотметрии, определение функциональной мобильности вкусовых сосочков языка могут быть использованы в диагностических целях для профилактики, раннего выявления и своевременного лечения нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. ■

Литература

- Аметов А. С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Проблемы эндокринологии. 2002. Вып. 48, № 3. С. 31–37.
- Андреева Е. И. Суточный профиль артериального давления и оптимизация терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону. 2005. 24 с.
- Балаболкин М. И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 471 с.
- Балаболкин М. И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2 // Сахарный диабет. 2002. № 1. С. 12–20.
- Благосклонная Я. В., Бабенко А. Ю., Красильникова Е. И. Сахарный диабет типа II (инсулиннезависимый) // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2001. № 3. С. 17–23.
- Давыдов А. Л. Гемодинамические и метаболические нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 2000. 315 с.
- Залякова Л. В., Курепова Т. Б. Сосудистая молекула адгезии-1 — маркер ранней диагностики диабетических микроангиопатий / Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний внутренних органов: Материалы 4-го терапевтического форума. Тюмень, 2005. С. 16–17.
- Коньшев В. А. Пищевые привычки и капризы вкуса // Мед. помощь. 2002. № 1. С. 39–42.
- Мычка В. Б., Горностаев В. В., Чазова И. Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа // Кардиология. 2002. № 4. С. 73–77.
- Науменкова И. В. Клинико-диагностические аспекты инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 20 с.
- Рединова Т. Л., Злобина О. А., Мерзлякова О. Г. Состояние полости рта у больных сахарным диабетом / Современные вопросы стоматологии: Материалы двенадцатой межрегион. науч.-практич. конф. стоматологов. Ижевская гос. мед. акад. Ижевск, 2000. С. 148–152.
- Токмакова С. И., Бондаренко О. В., Сысоева О. В. Влияние возраста и обменных нарушений при сахарном диабете на слизистую оболочку полости рта / Стоматология. Рос. науч. форум с междунар. участием «Стоматология на пороге третьего тысячелетия», 6–9 февраля 2001 г. МГМСУ. М., 2001. С. 117–118.
- Хворостинка В. Н., Кривоносова Е. М. Патогенетические особенности состояния гастродуоденальной системы у больных сахарным диабетом // Врачебная практика. 2004. № 3. С. 9–13.
- Belcher G., Schernthaner G. Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with Type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or gliclazide // Diabet. Med. 2005. Vol. 22, № 8. P. 973–979.
- Ding R. et al. The effect of taste and consistency on swallow physiology in younger and older healthy individuals: a surface electromyographic study // J. Speech Lang Hear Res. 2003. Vol. 46, № 4. P. 977–989.
- Douek I. F., Allen S. E., Ewings P., Cale E. A. M., Bingley P. J. Continuing metformin when starting insulin I patients with Type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled trial // Diabet. Med. 2005. Vol. 22, № 5. P. 634–640.
- Duby I. I. et al. Diabetic neuropathy: an intensive review // Health Syst Pharm. 2004. Vol. 61, № 2. P. 160–173.
- Feinglos M. N., Saad M. F., Pi-Sunyer E. X. Effects of liraglutide (NN2211), a long-acting GLP-1 analogue, on glucemic control and body weight in subjects with Type 2 diabetes // Diabet. Med. 2005. Vol. 22, № 8. P. 1016–1023.
- Gaziz A., Pound N., Macfarlane R. Mortality in patients with diabetic neuropathic osteoarthropathy // Diabet. Med. 2004. Vol. 21, № 11. P. 1243–1246.
- Gopaul N. K., Manraj M. D., Nebe A. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism // Diabetologia. 2001. Vol. 44, № 6. P. 706–712.
- Huang S., Zhong R., Liang M. Relationship between lipoprotein (a) and activity of coagulation in old diabetic mellitus // China J. Mod. Med. 2004. Vol. 14, № 17. P. 34–36.
- James A. P., Watts G. F., Mato J. C. L. The effect of metformin and rosiglitazone on postprandial lipid metabolism in obese insulin-resistant subjects // Diabetes. Obesity and Metab. 2005. Vol. 7, 64. P. 381–389.
- Kekalainen P., Sarlund H., Pyorala K. Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independently of family history of diabetes // Diabetes Care. 1999. Vol. 22, № 1. P. 86–92.
- Rachmani R., Slavachevski I., Berla M. Teaching and motivating patients to control their risk factors retards progression of cardiovascular as well as microvascular sequelae of Type 2 diabetes mellitus— a randomized prospective 8 years follow-up study // Diabet. Med. 2005. Vol. 22, № 4. P. 410–414.
- Rossig H. et al. Haloperidol and clozapine antagonize amphetamine disruption of latent inhibition of conditioned taste aversion // Psychopharmacology. 2003. Bd. 107, № 3. S. 263–270.
- Sa J. R., Silva R. C., Nasri E. Non-obese adult onset diabetes with oral hypoglycemic agent failure: Islet cell autoantibodies or reversible beta cell refractoriness? // Braz. J. Med. and Biol. Res. 2003. Vol. 36, № 10. P. 1301–1309.
- Shah P. V. Elevated free fatty acids impair glucose metabolism in women // Diabetes. 2003. Vol. 52, № 1. P. 38–42.
- Stender S., Schuster H., Barter R. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial // Diabetes, Obesity and Metab., 2005. V. 7, № 4. P. 430–438.
- Tabaei B. P., Engelgau M. M., Herman W. H. A multivariate logistic regression equation to screen for dysglycaemia: Development and validation // Diabet. Med. 2005. Vol. 22, № 5. P. 599–605.
- Takayama S., Sasaki T. Acute hyperemia in type 2 diabetes // J. Int. Med. Res. 2003. Vol. 31, № 5. P. 466–468.
- Voros-Balog T., Vincze N., Banoczy J. Prevalence of tongue lesions in Hungarian children // Oral-Dis. 2003. Vol. 9, № 2. P. 84–87.
- Wild S. H., Smith E. B., Lee A. J. Criteria for previously undiagnosed diabetes and risk of mortality: 15-year follow-up of the Edinburgh Artery Study cohort // Diabet. Med. 2005. Vol. 22, № 4. P. 490–496.

Роль дофаминомиметиков в лечении и профилактике рецидивов аденомы гипофиза

А. С. Скотников

М. А. Фельдман

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: аденома гипофиза, соматотропный гормон, аденокортикотропный гормон, гипопитуитаризм, кортикотропинома, пролактинома, бромокриптин, каберголин.

Гипофиз и гипоталамус в функциональном отношении представляют собой единое целое. Гипоталамус является частью промежуточного мозга, а гипофиз развивается из двух эктодермальных зачатков различного происхождения: выпячивания первичного ротового углубления (карман Ратке) и выпячивания дна III желудочка мозга (воронка). Гипофиз, нижний мозговой придаток, или питуитарная железа (hypophysis cerebri, glandula pituitaris), представляет собой сложный эндокринный орган, расположенный в основании черепа в турецком седле основной кости и анатомически связанный ножкой с дном III мозгового желудочка промежуточного мозга. Он состоит из трех долей: передней доли, средней доли и задней доли. Передняя и средняя доли объединяются под названием аденогипофиза, а задняя доля называется нейрогипофизом. К нейрогипофизу относят также срединное возвышение (медиальная эминенция, расположенная на границе между аденогипофизом и гипоталамусом промежуточного мозга).

Ложе гипофиза — турецкое седло, как и гипофиз, имеет овальную форму. Оно выстлано твердой мозговой оболочкой, между листками которой располагается гипофиз. Вход в турецкое седло прикрыт листком твердой мозговой оболочки, который носит название диафрагмы турецкого седла. Через отверстие в диафрагме проходит ножка гипофиза. В норме арахноидальная оболочка располагается по верхней поверхности диафрагмы турецкого седла и не опускается в его полость. При наличии врожденных дефектов диафрагмы турецкого седла арахноидальная оболочка распространяется в полость турецкого седла, позволяя проникать сюда спинномозговой жидкости, что приводит к развитию синдрома пустого турецкого седла.

В передней доле гипофиза вырабатываются белковые гормоны (соматотропный гормон (СТГ) и пролактин), гликопротеины (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и тиреотропный (ТТГ)), а также аденокортикотропный гормон (АКТГ), эндорфины, липотропины и меланоцит-

стимулирующие гормоны. Задняя доля гипофиза служит резервуаром для хранения нейрогормонов — вазопрессина и окситоцина, которые поступают сюда по аксонам нейронов, расположенных в гипоталамических ядрах.

Причинами дефицита гормонов гипофиза могут быть: дефекты кровоснабжения, кровоизлияние, врожденное недоразвитие гипофиза, менингит или энцефалит, сдавление гипофиза опухолью, черепно-мозговая травма, воздействие некоторых лекарств, облучение, хирургическое вмешательство.

Недостаток гормонов гипофиза может приводить к вторичному недостатку гормонов других эндокринных желез (вторичный гипотиреоз, несахарный диабет), а также к тяжелым физическим нарушениям (гипофизарный нанизм, гипопитуитаризм).

Причиной избытка гормонов гипофиза в большинстве случаев является опухоль самого гипофиза — аденома. При этом повышается уровень тех гормонов, которые производят клетки аденомы, тогда как уровень всех остальных гормонов может значительно снижаться из-за сдавления оставшейся части гипофиза.

Среди всех опухолей, поражающих гипофиз, аденома занимает первое место. Обычно аденома гипофиза встречается у взрослых, но иногда опухоль обнаруживается и в детском возрасте [1]. Половина всех случаев заболевания приходится на средний возраст 30–50 лет, с одинаковой частотой для мужчин и женщин, что составляет до 15% всех внутричерепных новообразований [2]. Истинную распространенность этой опухоли установить трудно, т. к. многие из них долгое время существуют бессимптомно. Выявляемость составляет всего лишь 2 человека на 100 000 населения. На аутопсии аденомы гипофиза обнаруживают у 10–20% пациентов, умерших от не связанных с поражением гипофиза болезней [3].

До недавнего времени аденомы гипофиза подразделялись на ацидофильные (эозинофильные), сопровождающиеся гиперсекрецией СТГ (акромегалия или гигантизм), базофильные, секретирующие АКТГ, а также хромофобные, протекающие без нарушения секреции гормонов, и смешанные. Однако во многих случаях не было достаточной корреляции между клинической картиной заболевания

и гистологической структурой аденомы гипофиза. Однако в 1995 году E. Horvath и K. Kovacs, применив гистологические и другие виды исследований при изучении 1700 аденом гипофиза, предложили модифицированную классификацию с учетом частоты встречаемости различных видов аденом. Согласно их классификации, существуют соматотрофная, лакотрофная, маммосоматотрофная, кортикотрофная, тиротрофная, гонадотрофная, плюригормональная, «немая» и другие виды аденомы.

Аденома гипофиза (adenoma hypophysis) — доброкачественная опухоль, исходящая из железистых клеток передней доли гипофиза (аденогипофиза) и локализуемая в полости турецкого седла клиновидной кости основания черепа (рис. 1).

Само понятие «аденома гипофиза» собирательное и включает в себя целую группу опухолей, вызывающих различные по проявлению заболевания. Как и все опухоли, аденомы гипофиза разделяют по размерам, направлению роста, гистологическим особенностям, а также по гормональной активности. Современная классификация аденом гипофиза основывается на сопоставлении клинической симптоматики и величин концентрации тропных гормонов в крови с иммуно-гистохимической и электронно-микроскопической характеристикой опухоли.

Существует несколько видов классификаций аденом гипофиза. Одна из них — по гормональной активности опухолей, которая стала активно применяться с начала 70-х годов XX столетия. Согласно этой классификации аденомы делят на гормонально-неактивные (25–30%) и гормонально-активные (70–75%) [4].

Аденомы гипофиза, протекающие без клинических проявлений гиперсекреции гипофизарных гормонов, называют «неактивными» аденомами гипофиза, разрастание которых приводит к снижению функции гипофиза — гипопитуитаризму. До появления неврологических симптомов, таких как головная боль, нарушение зрения, связанных с воздействием большой опухоли на окружающие ее структуры, гормонально-неактивные аденомы гипофиза являются клинически «немыми» или «молчащими» опухолями. В литературе применяются также термины «клинически нефункционирующие» аденомы [5]. Однако существуют и гормонально активные аденомы, к которым относятся АКТГ-продуцирующая, пролактинсекретирующая, СТГ-продуцирующая, ТТГ-продуцирующая, а также гонадотропные аденомы. Частота встречаемости соматотропином составляет 20–25%, пролактином — 40%, кортикотропином — 7%, тиротропином — 3% от общего количества аденом гипофиза. Относительно нечасто встречаются смешанные опухоли — пролактосоматотропиномы и пролактокортикотропиномы. Остальные виды аденом гипофиза относятся к редко встречающимся опухолям.

Кроме того, существует классификация аденом гипофиза по направлению роста. Характер роста аденомы гипофиза определяется по отношению опухоли к турецкому седлу, в котором располагается нормальный гипофиз, и к окружающим его структурам. На ранней стадии аденомы гипофиза развиваются в полости турецкого седла (эндоселлярные опухоли). Постепенно увеличиваясь, опухоль может распро-



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография аденомы гипофиза

страняться книзу, в клиновидную пазуху (инфраселлярно), вверх — в направлении диафрагмы турецкого седла и перекреста зрительных нервов (супраселлярно), латерально, оказывая воздействие на структуры кавернозного синуса, базальные отделы височных долей головного мозга и магистральные сосуды головы, кзади — в направлении ствола мозга (ретроселлярно) и кпереди — в направлении лобных долей, глазницы, решетчатого лабиринта и полости носа (антеселлярно). Очень часто направление роста аденомы гипофиза бывает различным (вверх, в сторону, вниз) — тогда опухоль называют

эндо/супра/инфра/латероселлярной. По размерам опухоли гипофиза разделяют на микроаденомы (менее 1 см в диаметре) и макроаденомы (диаметр более 1 см).

Причины развития аденом гипофиза до настоящего времени полностью не выяснены, хотя известно, что некоторые из них могут быть обусловлены генетически. В число факторов, предрасполагающих к развитию опухолей гипофиза, входят нейроинфекции, хронические синуситы, черепно-мозговые травмы, гормональный дисбаланс, неблагоприятное внутриутробное воздействие на плод. В последнее время этиологическая роль частично отводится длительному применению оральных контрацептивов.

Развитие опухоли гипофиза — многоэтапный процесс, в который вовлекаются, наряду с соматическими мутациями в гипофизарных клетках, многие другие дополнительные факторы — гормональные, аутокринные и паракринные. Важными патогенетическими факторами, участвующими в туморогенезе в гипофизе, являются гормоны гипоталамуса, нейромедиаторы и факторы роста [6]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что нарушения гипоталамической регуляции и другие указанные факторы в отличие от онкогенных мутаций лишь способствуют развитию опухоли гипофиза, но не являются ее непосредственной причиной [7].

Существует концепция первичного поражения гипоталамуса с вторичным вовлечением в процесс ткани аденогипофиза [8], а также концепция первичного поражения гипофиза, следствием которого является возникновение аденомы [9]. Образование некоторых форм аденом гипофиза (тиротропином, гонадотропином) на фоне первичного снижения активности периферических желез внутренней секреции (при первичном гипотиреозе, гипогонадизме) происходит вследствие гиперстимуляции гипофиза гипоталамическими релизинг-гормонами. Это указывает на существование различных механизмов формирования аденомы гипофиза.

Доказано, что клетки гипофиза способны вырабатывать различные ростовые факторы, в том числе основной фактор роста фибробластов, обладающий мощным митогенным и ангиогенным потенциалом, и имеют соответствующие рецепторы [3].

Клиническая картина аденом гипофиза полиморфна и представлена различными группами симптомов, появления которых определяются функциями гормонов, секретируемыми той или иной формой опухоли (табл. 1).

Клинические проявления гормонально-активных аденом гипофиза состоят из эндокринно-обменного синдрома, офтальмоневрологических и рентгенологических симптомов.

Таблица 1

Гормоны аденогипофиза и их функция	
Гормон аденогипофиза (референсное значение)	Функция
СТГ (0,01–11,5 мЕд/л)	У детей и подростков стимулирует рост костей (преимущественно длинных трубчатых, в меньшей степени губчатых), активируя хондро- и остеогенез; активирует обмен костной ткани, вызывая усиление остеобластического и в меньшей степени — остеорезорбции; инициирует дифференцировку миобластов, обладает анаболическим действием, стимулирует синтез белка, оказывает липолитическое действие, приводит к уменьшению общего объема жировой ткани, оказывает двухфазное действие на углеводный обмен (вначале инсулиноподобный эффект, затем контринсулярный)
ТТГ (0,25–3,5 мЕд/л)	Стимулирует дифференцировку клеток щитовидной железы и синтез йодсодержащих гормонов, их освобождение из связи с тиреоглобулином и секрецию
Пролактин (90–540 мЕд/л)	Стимулирует рост молочных желез во время беременности и лактацию после родов, у мужчин является фактором роста предстательной железы
Фолликулостимулирующий гормон (женщины 2–150 Ед/л, мужчины 2–10 Ед/л, дети менее 2 Ед/л)	В женском организме стимулирует рост и созревание овариальных фолликулов, усиливает секрецию эстрогенов; в мужском — рост и пролиферацию семяобразующих канальцев яичка и сперматогенез, активирует синтез и секрецию в клетках Сертоли андрогенсвязывающего белка, ингибина и эстрогенов
Лютеинизирующий гормон (женщины 0,61–94 Ед/л, мужчины 2–9 Ед/л, дети 1–14 Ед/л)	Способствует завершению созревания яйцеклеток, овуляции и образованию желтого тела; стимулирует секрецию прогестерона, стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках, у мужчин стимулирует продукцию андрогенов в клетках Лейдига яичек

Выраженность эндокринно-обменного синдрома отражает уровень избыточно вырабатываемого гормона гипофиза и степень повреждения ткани, окружающей опухоль.

При некоторых аденомах гипофиза (кортикотропиномах, некоторых тиротропиномах) клиническая картина обусловлена не столько избыточной выработкой самого тропного гормона, сколько связанной с этим активацией органа-мишени, выражающейся гиперкортицизмом, тиреотоксикозом. Офтальмоневрологические симптомы, свидетельствующие о наличии аденомы гипофиза (первичная атрофия зрительных нервов, изменения поля зрения по типу битемпоральной гемианопсии, гипоксии и др.), зависят от супраселлярного роста опухоли. Из-за давления опухоли на диафрагму турецкого седла возникает головная боль, которая обычно локализуется в лобной, височной и позадиглазничной областях. Эта боль обычно тупого характера, не сопровождается тошнотой, не зависит от положения тела и далеко не всегда купируется обезболивающими препаратами. Дальнейший рост опухоли кверху приводит к повреждению гипоталамических структур. Рост аденомы гипофиза в латеральном направлении вызывает сдавление III, IV, VI и ветвей V черепных нервов с развитием офтальмоплегии и диплопии. Рост опухоли книзу, в направлении дна турецкого седла, и распространение процесса в пазуху клиновидной кости, решетчатые пазухи может сопровождаться чувством заложенности носа и ликвореей [17].

Внезапное усиление головной боли и офтальмоневрологической симптоматики у больных с аденомой гипофиза связано чаще всего либо с ускорением роста опухоли, например, в период беременности, либо с кровоизлиянием в опухоль. Кровоизлияние в опухоль считают тяжелым, но не фатальным осложнением. Кровоизлияния в аденому гипофиза происходят довольно часто и могут приводить, помимо усиления головной боли, зрительных нарушений и развития гипопитуитаризма, к спонтанному «излечению» от гормонально-активной аденомы гипофиза. Спонтанные «излечения» наиболее присущи пролактиномам. Увеличение опухоли во время беременности, возможно, связано с неизбежным увеличением аденогипофиза в этот период; отме-

чено, что у большинства больных с пролактиномами после родоразрешения опухоль уменьшается [18].

Симптомами аденомы гипофиза, выявляемыми при рентгенологическом исследовании, являются изменение формы и размеров турецкого седла, истончение и деструкция костных структур, образующих его, и др. При компьютерной томографии может быть визуализирована и сама опухоль.

Для отдельных гормонально-активных аденом гипофиза характерны специфические клинические симптомы. Пролактиномы у женщин проявляются синдромом галактореи-аменореи. Нередко основным эндокринным проявлением этих опухолей является только галакторея, или только нарушение менструального цикла, или бесплодие, но чаще отмечают сочетание этих симптомов.

Примерно у трети женщин с пролактиномами наблюдаются умеренное ожирение, нерезко выраженный гипертрихоз, акне, себорея волосистой части головы, нарушения половой функции — снижение либидо, аноргазмия и др. У мужчин основными эндокринными проявлениями пролактиномы являются нарушения половой функции (снижение либидо, импотенция), гинекомастия и галакторея сравнительно редки. У женщин с пролактиномами к моменту выявления опухоли офтальмоневрологические нарушения встречаются не более чем в 26% случаев, у мужчин офтальмоневрологическая симптоматика доминирует. Это связано, по-видимому, с тем, что у женщин пролактиномы чаще выявляют еще на стадии микроаденомы, а у мужчин из-за медленного нарастания таких неспецифических симптомов, как половая слабость и др., почти всегда обнаруживают опухоль уже больших размеров [19].

Соматотропиномы клинически проявляются синдромом акромегалии или гигантизмом у детей. При акромегалии помимо типичных для этой болезни изменений скелета и мягких тканей может повышаться артериальное давление, развиваться ожирение и симптомы сахарного диабета. Нередко наблюдается увеличение щитовидной железы, чаще без нарушения функции. Часто отмечают гирсутизм, появление папиллом, невусов, бородавок на коже, выраженную сальность кожи, усиленное

Таблица 2

Тактика лечения аденом гипофиза

Вид опухоли	Критерии	Способ лечения
Пролактинома	> 500 нг/мл	Лекарственная терапия
	< 500 нг/мл	Оперативное лечение
	> 500 нг/мл, но опухоль недостаточно реагирует или не реагирует на терапию	Оперативное лечение с последующим продолжением лекарственной терапии
Соматотропинома	Бессимптомное течение у пожилого пациента	Лекарственная терапия (бромокриптин, октреотид)
	Во всех остальных случаях при отсутствии противопоказаний	Оперативное лечение
	При сохраняющейся после операции высокой концентрации СТГ, рецидиве опухоли или после лучевой терапии	Продолжение лекарственной терапии
Кортикотропинома	Нет противопоказаний	Трансфеноидальное удаление микроаденомы
	Есть противопоказания	Лекарственная и/или лучевая терапия (в т. ч. радиохирurgia)
Гормонально-неактивные аденомы	Нет противопоказаний	Оперативное лечение
	Наличие недоступных удалению остатков опухоли или при неоперабельном рецидиве	Лучевая терапия

Таблица 3

Лекарственные препараты, применяемые для лечения аденомы гипофиза

Фармакологическая группа	Лекарственные препараты
Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты	Октреотид Каберголин
Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов	Октреотид
Дофаминомиметики	Каберголин

потоотделение; работоспособность больных снижена. Офтальмоневрологическая симптоматика при соматотропиномах развивается на определенной стадии при экстракеллярном росте опухоли. Кроме перечисленных выше симптомов отмечают периферическую полиневропатию, проявляющуюся парестезиями, снижением чувстви-

тельности в дистальных отделах конечностей, болями в конечностях [20].

Диагностика опухолей гипофиза сводится к осмотру специалистами (нейрохирург, эндокринолог, офтальмолог), а также к проведению рентгенографии черепа, гормонального исследования крови, компьютерной томографии головного мозга и магнитно-резонансной томографии. Диагностика аденомы гипофиза обязательно должна быть комплексной. Выраженная эмоциональная лабильность больных с аденомой гипофиза, трудности диагностического поиска, вероятность гипердиагностики, медленный рост и доброкачественное клиническое течение многих аденом гипофиза требуют тактичного и бережного ознакомления больных с результатами обследования.

Дифференциальный диагноз проводят с гормонально-неактивными опухолями, расположенными в области турецкого седла, с опухолями негипофизарной локализации, продуцирующими пептидные гормоны, и с гипоталамо-гипофизарной недостаточностью неопухолевого генеза. Дифференцировать аденому гипофиза необходимо с синдромом пустого турецкого седла, для которого также характерно развитие офтальмоневрологического синдрома.

Кроме того, необходимо доказать, что эндокринно-обменный синдром не явился результатом приема некоторых лекарственных средств или нервно-рефлекторных воздействий. Так, нейролептики, ряд антидепрессантов и противозачаточных препаратов могут вызывать развитие галактореи, а кортикостероиды способствуют появлению кушингоидизма. Частая самопальпация молочных желез, наличие внутриматочного контрацептива, хронический аднексит вызывают возникновение рефлекторной галактореи.

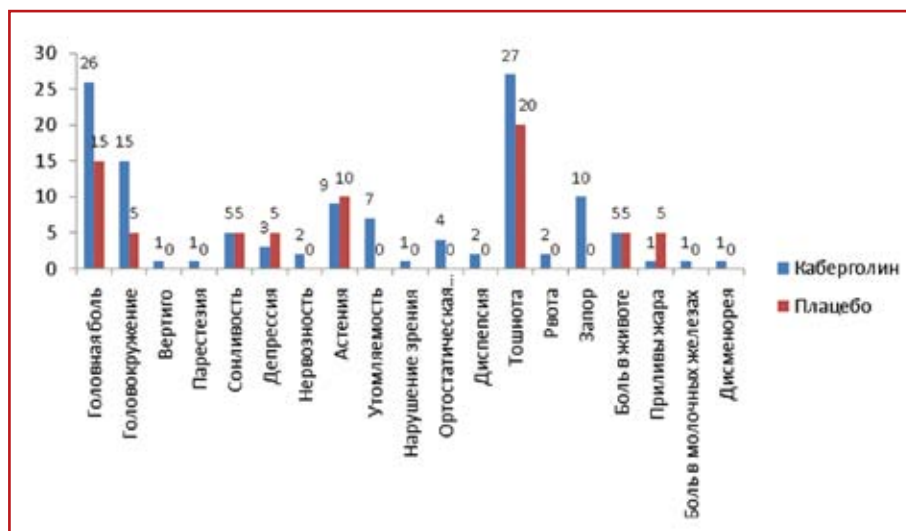


Рис. 2. Нежелательные явления на фоне терапии каберголином

Для выявления аномальной реакции аденоматозной ткани на фармакологическое воздействие используют также специальные нагрузочные фармакологические пробы. При подозрении на аденому гипофиза больному следует направить на консультацию к специалисту-офтальмологу. Исследование остроты и полей зрения, осмотр глазного дна позволяют диагностировать зрительные нарушения (хиазмальный синдром), иногда поражение глазодвигательного нерва.

На сегодняшний день существуют три основных вида лечения больных с аденомами гипофиза: нейрохирургическое (трансфеноидальное, транскраниальное удаление опухолей), лучевое (протонотерапия, гамма-терапия, гамма-нож) и медикаментозное. Среди последних выделяют агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин, леводопа, хинаголид), аналоги соматостатина (ланреотид, октреотид) и блокаторы рецепторов к соматотропину.

Выбор метода лечения аденомы гипофиза зависит от типа опухоли (гормонально-неактивная или гормонально-активная), ее размеров, выраженности и тяжести клинических проявлений. Эффективность оперативного лечения, дистанционной и внутритканевой лучевой терапии, а также медикаментозного лечения зависит от стадии развития опухоли и тяжести клинической симптоматики (табл. 2).

Пролактиномы, независимо от размеров, при отсутствии нарастающих нарушений зрительных функций сначала лечат консервативно агонистами дофаминовых рецепторов, при этом на фоне длительного лечения женщинам можно разрешить беременность. Лечение рефракторных к медикаментозной терапии эндоселлярных пролактином оперативное. Используют также прецизионное протонное облучение. Предпочтение отдается микрохирургическим методам лечения. При больших опухолях, распространяющихся на параселлярные структуры, проводят нейрохирургическую операцию с последующей послеоперационной лучевой терапией [21].

Для соматотропином и пролактосоматотропином при эндоселлярной локализации опухоли оперативное лечение и протонная лучевая терапия являются альтернативными методами. При невозможности радикального оперативного лечения из-за прорастания опухоли в решетчатые пазухи и глазницу или при крайне больших размерах опухоли в послеоперационном периоде для профилактики роста опухоли проводят дистанционную гамма-терапию, используют агонисты дофаминовых рецепторов.

Кортикотропиномы у больных молодого возраста, проявляющиеся синдромом Нелсона или болезнью Иценко–Кушинга легкой или средней тяжести, чаще подвергают дистанционной лучевой терапии. При небольших размерах опухоли предпочтение отдают протонному облучению. В тяжелых случаях целью первого этапа лечения является ликвидация или уменьшение степени гиперкортицизма с помощью химиотерапии и оперативного удаления одного или обоих надпочечников, а дистанционное облучение гипофиза, предпочтительно протонное, проводят на следующем этапе лечения [21].

Тиротропиномы и гонадотропиномы лечат в зависимости от их величины и распространенности, начиная с заместительной гормонотерапии. В дальнейшем, при необходимости, присоединяют оперативное лечение и лучевую терапию. Для лечения гормонально-неактивных аденом гипофиза применяется комплексное воздействие (оперативное лечение и лучевая терапия),



АГАЛАТЕС

каберголин

*Остановка
по требованию.*



- **Вынужденная остановка физиологической лактации и лечение гиперпролактинемии**
- **Новый каберголин по доступной цене**

Реклама



За дополнительной информацией обращаться:
Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 |
Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru
Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» |
ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm

TEVA

а в последующем больным назначают корригирующую гормонотерапию [21].

Сущность медикаментозного лечения аденомы гипофиза сводится к уменьшению действия гормонов, вырабатываемых опухолью. Однако длительное (зачастую пожизненное) медикаментозное лечение эффективно далеко не у всех пациентов, а кроме того, оно нецелесообразно в случаях, когда размер опухоли достаточно велик. Чаще всего лечение препаратами используется на этапах подготовки к операции и в послеоперационном периоде. Спектр препаратов для лечения аденомы гипофиза представлен в табл. 3.

Не вызывает сомнения целесообразность патогенетического подхода в решении проблемы лечения аденомы гипофиза, а поэтому отдельного внимания заслуживает группа дофаминиметиков (агонистов D2-рецепторов дофамина). Они существенно снижают уровень продуцируемых опухолью гормонов, одновременно уменьшая размеры опухоли [22]. Дофаминиметики стали известны в 1972 году, когда была показана эффективность бромокriptина в терапии больной аденомой гипофиза, секретирующей одновременно СТГ и пролактин. Однако последние годы в лечении гормонально-активных аденом гипофиза используют агонисты дофамина нового поколения — квинаголид и каберголин. Более того, последний препарат сегодня является препаратом выбора для лечения аденомы гипофиза (Physicians Desk Reference, 2005) [10].

Каберголин способен уменьшать уровень пролактина, восстанавливать половую функцию и замедлять опухолевый рост у большинства пациентов, обладая минимумом побочных эффектов [23]. Так, в 4-недельном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании 900 пациентов с гиперпролактинемией, вызванной гормонально-активной аденомой гипофиза, получали каберголин в фиксированных дозах 0,125, 0,5, 0,75 и 1,0 мг два раза в неделю [24]. Выраженность большинства побочных эффектов была слабой или умеренной. Спектр нежелательных явлений, возникших на фоне приема каберголина, представлен на рис. 2.

У этих пациентов дополнительно были выявлены такие нежелательные явления, как галлюцинации, спутанность сознания, периферические отеки. Редко отмечались сердечная недостаточность, плевральный выпот, легочный фиброз, язва желудка или двенадцатиперстной кишки, имеется сообщение об одном случае констриктивного перикардита. Именно поэтому у пациентов, получающих долгосрочное лечение каберголином, необходимо периодическое проведение эхокардиографии.

В ряде исследований установлена связь повышенного уровня пролактина и ухудшения показателей спермограммы [15, 16]. Лечение гиперпролактинемии, обусловленной аденомой гипофиза, каберголином дает положительный эффект в отношении параметров спермы [11, 12]. При анализе исследований восстановления показателей спермы после лечения различными дофаминиметиками (каберголином, квинаголидом или бромокriptином) в группе каберголина были отмечены более значимые положительные изменения в количестве, подвижности, поступательном движении и нормализации морфологии спермы [13, 14].

Таким образом, доказательная база дофаминиметиков, их высокая эффективность и широкий профиль безопасности позволяют назначать препараты, содержащие каберголин, в составе комплексного лечения и профилактики рецидивов аденомы гипофиза. ■

Литература

1. Wilson T. M., Yu-Lee L. Y., Kelley M. R. Coordinate gene expression of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and the LHRH-receptor after prolactin stimulation in the rat Nb2 T-cell line: implications for a role in immunomodulation and cell cycle gene expression // *Mol Endocrinol*. 1995; 9: 44–53.
2. Кушель Ю. В. Гормонально-неактивные аденомы гипофиза // *Проблемы эндокринологии*. 1993, № 1.
3. Thapar K., Kovacs K., Laws E. R. Pituitary Adenomas: current concepts in classification, histopathology and molecular biology // *The Endocrinologist*. 1993, 3 (1): 39–57.
4. Katznelson U., Alexander J. M., Klibanski A. J. Clinical review 45: clinically nonfunctioning pituitary adenomas // *Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76: 5: 1089–1094.
5. Molitch M. E. Clinical review 65. Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma // *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 1: 3–6.
6. Thapar K., Stefaneanu L., Kovacs K., Scheithauer B. W., Lloyd R. V., Muller P. J., Laws E. R. Jr. Estrogen receptor gene expression in craniopharyngiomas: an in situ hybridization study // *Neurosurgery*. 1994; 35 (6): 1012–1017.
7. Reichlin S. In: *Faglia G., Beck-Peccoz P., Ambrosi B., Travaglini P., Spada A.* Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research // Elsevier. 1991; 113–121.
8. Asa S. L., Kovacs K., Stefaneanu L. Pituitary adenomas in mice transgenic for growth hormone-releasing hormone // *Endocrinology*. 1992; 131: 2083–2089.
9. Ezzat S., Melmed S. The role of growth factors in the pituitary // *J Endocrinol Invest*. 1990, 13: 691–698.
10. 57-th Physicians' Desk Reference, 2005, p. 2740–2742.
11. Merino G., Carranza-Lira S., Martinez-Chequer J. C. Hyperprolactinemia in men with asthenozoospermia, oligozoospermia, or azoospermia // *Arch Androl*. 1997, 38 (3): 201–206.
12. Saie D. J. Hyperprolactinemia presenting with encephalomalacia-associated seizure disorder and infertility: a novel application for bromocriptine therapy in reproductive endocrinology // *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; 26 (5): 533–535.
13. De Rosa M., Colao A., Di Sarno A., Ferone D., Landi M. L., Zarrilli S. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine // *Eur J Endocrinol*. 1998, 138 (3): 286–293.
14. De Rosa M., Ciccarelli A., Zarrilli S. The treatment with cabergoline for 24 month normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactinaemic males // *Clin Endocrinol*. 2006; 64 (3): 307–313.
15. Vandekerckhove P., Lilford R., Vail A. Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligo/asthenospermia // *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD00015.
16. Ciccarelli A., Guerra E., De Rosa M., Milone F., Zarrilli S., Lombardi G., Colao A. PRL secreting adenomas in male patients // *Pituitary*. 2005; 8 (1): 39–42.
17. Касумова С. Ю. Функциональная морфология аденом гипофиза. Дис. д.м.н. М., 1985, с. 360.
18. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Персистирующая галакторея-аменорея. М., 1985; с. 166–180.
19. Вакс В. В., Кадашев С. Ю., Касумова С. Ю. Отдаленные результаты послеоперационного лечения при «неактивных» аденомах гипофиза // *Проблемы эндокринологии*. 2001, № 1, с. 16–19.
20. Abdel Gadir A., Khatim M. S., Mowafi R. S., Alnaser H. M. I., Alzaid H. G. N., Shaw R. W. Hormonal changes in patients with polycystic ovarian disease after ovarian electrocautery or pituitary desensitization // *Clin Endocrinol*. 1990, 32: 749–754.
21. Kovacs K., Black P. M., Zervas N. T., Ridgway E. C. Secretory tumors of the pituitary gland // Raven Press, New York, 1985; 365–376.
22. Кулаков В. И., Серов В. Н. Рациональная фармакотерапия. М., 2005, с. 587.
23. Dos Santos Nunes V., El Dib R., Boguszewski C. L., Nogueira C. R. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis // *Pituitary*. 2011.
24. Шмаков П. Г., Емельянова А. И., Полушкина Е. С. Современные аспекты подавления лактации // *Лечащий Врач*. 2009, № 11, с. 24–28.

Снижение риска гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптином:

клинический опыт, данные исследований и преимущества при управлении сахарным диабетом 2-го типа

Н. А. Петунина, доктор медицинских наук, профессор

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: гипогликемия, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, метформин, вилдаглиптин.

Гипогликемии являются наиболее сложной проблемой для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, так как большинство традиционных сахароснижающих режимов терапии повышают уровень инсулина независимо от уровня глюкозы крови, в частности, инсулиновые секретагоги (производные сульфонилмочевины (ПСМ) и глиниды), а также экзогенный инсулин. В целом не существует консенсуса по определению гипогликемии [1, 2] и в клинических исследованиях не используется стандартное определение гипогликемии, что, конечно, затрудняет правильную оценку их частоты, которая значительно варьирует по разным данным [2]. Рабочая группа Американской диабетической ассоциации (АДА) [3] определила гипогликемию как «любое снижение уровня глюкозы крови, которое может принести потенциальный вред с порогом для глюкозы плазмы крови $< 3,9$ ммоль/л (< 70 мг%), с симптомами или без них в результате физиологической активации нейроэндокринной контррегуляции, которая является поведенческой защитной реакцией при быстрой утилизации углеводов. Европейское агентство по регистрации лекарственных средств (ЕМА), с другой стороны, рекомендовало нижний порог глюкозы крови для определения гипогликемии — 3 ммоль/л при оценке возможного риска всех сахароснижающих препаратов [1]. Наиболее при-

емлемым в отечественной практике является определение гипогликемии как снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клиническими проявлениями или менее 2,2 ммоль/л вне зависимости от симптоматики.

Также недавно в определение включено описание клинически тяжелого эпизода гипогликемии как состояния, когда пациент не может оказать себе помощь самостоятельно и ему требуется помощь со стороны, что сделало оценку тяжелой гипогликемии более приемлемой и понятной [1, 4].

Легкие эпизоды гипогликемии обычно определяются как состояния, которые контролируются пациентом самостоятельно, но при этом они часто недооцениваются, так как многие пациенты не могут описать все свои эпизоды во время визита к врачу, в частности, беспокоясь о том, что врач может усилить терапию [1]. Недооценка частоты гипогликемий может быть обусловлена также висцеральной полинейропатией с развитием бессимптомных гипогликемических состояний. Так как сами пациенты не могут правильно оценить и часто недооценивают частоту гипогликемий, необходимо более часто расспрашивать их родственников [1, 5, 6]. Несмотря на все эти сложности, данные последних наблюдательных исследований в европейских странах показали, что каждый третий пациент отмечает наличие легких эпизодов гипогликемии [7, 8]. Клинические последствия легкой гипогликемии нельзя не учитывать. Кроме того, частые эпизоды гипогликемии, даже легкой, быстро приводят к потере спо-

собности распознавать гипогликемию, то есть невозможности распознавать обычные симптомы гипогликемии и, соответственно, невозможности предотвратить надвигающуюся опасность. Так, недавно было доказано, что даже одного эпизода относительно легкой гипогликемии может быть достаточно для ослабления физиологической защитной реакции при СД 2-го типа [9], а также для повышения риска развития тяжелых гипогликемий впоследствии. В результате развития порочного круга [2] тяжелые гипогликемии становятся более частыми, с прогрессированием диабета, когда нарушаются процессы контррегуляции [10, 11], кроме того, их частота нарастает при длительной инсулинотерапии [12]. Наблюдательное исследование, проведенное группой из Великобритании по изучению гипогликемий (UK Hypoglycaemia Study Group), показало, что у пациентов, получающих инсулинотерапию более 5 лет, частота легких и тяжелых гипогликемий аналогична таковой при СД 1-го типа. Кроме того, такая же частота отмечалась и у тех пациентов, которые получают терапию ПСМ [13]. На фоне лечения ПСМ, риск тяжелых гипогликемий значительно повышается с возрастом и снижением почечной функции. Широкомасштабный анализ популяции пациентов, получающих ПСМ, был проведен группой исследователей Шотландии (Tayside Scotland (DARTS)/Medicines Monitoring Unit (MEMO) [3], которые выявили частое развитие очень тяжелых эпизодов (требовавших экстренного вмешательства и госпитализации), с ежегод-

ной частотой около 0,8% [14]. В недавно опубликованном отчете наблюдательной перекрестной программы по изучению пациентов с диабетом в реальной клинической практике (Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM)), проводившейся в нескольких странах Европы в течение одного года, было показано, что около 5–6% пациентов с СД 2-го типа, получающих пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), испытывают тяжелые эпизоды гипогликемии, требующие помощи третьих лиц [7]. В другом наблюдательном исследовании, проведенном во Франции, было показано, что 84% пациентов, получающих метформин в комбинации с ПСМ, отмечали тяжелые гипогликемии в течение 6 месяцев.

Клинические последствия гипогликемии

Гипогликемия связана со многими побочными эффектами, которые в итоге являются барьерами в достижении строго гликемического контроля. Даже легкие эпизоды гипогликемий могут стать серьезным барьером для поддержания долгосрочного контроля. Тяжелые же эпизоды уже доказано сопровождаются драматическими последствиями, особенно для пожилых пациентов. Для пациента и последствий для его здоровья даже «легкие» эпизоды гипогликемий такими не являются. С одной стороны, такие эпизоды значительно ухудшают комплаентность пациентов (обычно снижение или пропуски приема препарата). С другой стороны, они связаны с нарушением пациентом диеты («защитное заедание» или перекусы) для предотвращения или из страха развития гипогликемий и избеганием физической нагрузки. Такое защитное поведение приводит к повышению массы тела, что противоречит основной цели управления СД 2-го типа, которая заключается в изменении образа жизни, по оценке экспертов 80–90% с СД 2-го типа нуждаются в снижении массы тела [16]. Терапия СД 2-го типа в итоге балансирует между избеганием гипогликемий и стремлением предотвратить развитие поздних осложнений диабета, и в данной ситуации для пациентов более важно оказывается снижение частоты гипогликемий, даже за счет ослабления контроля гликемии и развития осложнений в будущем [6]. Страх перед гипогликемиями значительно ухудшает самочувствие и качество жизни пациентов

и снижает удовлетворенность терапией и эффективность лечения [7, 18–20]. Лечение гипогликемий также является серьезной проблемой для здравоохранения. Данные показывают, что гипогликемии, особенно тяжелые эпизоды, значительно повышают прямые и непрямые расходы на терапию и снижают производительность труда [14, 19, 21–23]. Например, в Великобритании было подсчитано, что стоимость тяжелой гипогликемии при СД 2-го типа (не включая связанные с ней расходы на нетрудоспособность, инвалидность или потерю работы) составляют около 7,4 миллиона фунтов стерлингов [14].

Возможная взаимосвязь гипогликемий с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью

Наиболее тяжелые последствия гипогликемий, как выяснилось не так давно, связаны с сердечно-сосудистой (СС) заболеваемостью и смертностью [24]. При этом вовлекается несколько механизмов. Уже давно доказано, что гипогликемия является фактором риска развития аритмии сердца [25–27]. Недавно проведенное исследование доказало, что произошедший эпизод гипогликемии нарушает автономную СС-функцию, включая снижение вагальной барорефлекторной чувствительности, которая и лежит в основе повышения СС заболеваемости и смертности у пациентов с СД. Гипогликемии также взаимосвязаны с развитием ишемии миокарда [29, 30] и протромботическими изменениями в крови [31]. Недавно опубликованы результаты исследования по изучению СС-риска при СД 2-го типа (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)) [2], которое было начато с целью ответа на вопрос о роли гипогликемии в повышении риска СС заболеваний. Ретроспективный анализ, проведенный в рамках данного исследования [32], подтвердил четкую взаимосвязь между тяжелой гипогликемией и повышенным риском смертности, что проявлялось как в группе интенсивной, так и в группе традиционной терапии, то есть не было выявлено разницы в смертности между двумя вариантами терапии [33].

Гипогликемия в группах пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями

У пожилых пациентов симптомы гипогликемии могут быть ослаблены

и распознаются с большим трудом, так как престарелые пациенты часто теряют способность к ориентации и с трудом описывают свои симптомы. Кроме того, у пожилых пациентов очень часто усиливается не способность распознавания надвигающейся гипогликемии, соответственно, они не успевают предотвратить симптомы гипогликемии, что, возможно является объяснением высокой частоты именно тяжелых эпизодов гипогликемии у таких пациентов, а также высокой смертности от гипогликемии [34]. Более того, тяжелые эпизоды гипогликемии у пожилых пациентов связаны обычно с более тяжелыми ее последствиями, включая потерю сознания, падения, переломы, что также повышает уровень смертности и сопутствующей заболеваемости [1, 35]. Недавно опубликованы данные исследования когорты пожилых пациентов с СД 2-го типа, за которыми наблюдали в течение 27 лет. Было показано, что один или несколько эпизодов тяжелой гипогликемии были связаны со значительным повышением риска развития деменции (соотношение риска ОР составило — 1, с 94, 95-процентным доверительным интервалом [ДИ] 1,42, а ОР для пациентов с тремя и более эпизодами составил 2,64, независимо от уровня гликемического контроля, проводимой терапии и сопутствующих заболеваний [36]. Именно поэтому особое внимание риску гипогликемий необходимо уделять в терапии пожилых пациентов с давно текущим СД 2-го типа.

Необходимость в раннем старте терапии с минимумом гипогликемий

Уже хорошо известно и доказано, что интенсивная терапия должна начинаться на как можно более ранних стадиях заболевания, для того чтобы получить так называемый эффект «метаболической памяти». Это также было представлено в недавно опубликованном отчете по данным последующего 10-летнего наблюдения за пациентами с СД 2-го типа в исследовании по изучению диабета, проводившемуся в Великобритании (UKPDS) [37]. С одной стороны, такой подход обеспечивает защиту от гипогликемий на ранних этапах заболевания, с другой стороны, позволяет сохранить способность к контррегуляции на длительный срок [9]. Недавно опубликованные данные показали, что интенсивная пероральная комбинированная терапия

и гипогликемии могут ослабить физиологическую защиту против последующих эпизодов гипогликемии в группе пациентов с относительно небольшим сроком течения СД 2-го типа (менее 6 лет) [9]. Через 6 месяцев относительно агрессивного гликемического контроля (в группе тройной пероральной терапии) пациенты оказались с очень плохим контролем (HbA_{1c} выше 10,2%), при этом попытки нормализации уровня гликемии с HbA_{1c} менее 6,7% привели к повышению частоты эпизодов гипогликемии на пациента в месяц с ослаблением контррегуляторного ответа [9]. Исследователи Amiel и Cryer обсудили полученные данные и пришли к выводу, что ранний и строгий контроль гликемии имеет много преимуществ при СД 2-го типа, но при этом необходимо обращать особое внимание на минимальный риск гипогликемий на самых ранних этапах течения диабета для предотвращения потери способности к контррегуляции [38].

Клинические данные по применению вилдаглиптина на всех этапах терапии СД 2-го типа

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) ингибируют фермент ДПП-4 с повышением активности основных инкретинов организма человека глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Инкретины — это гормоны с очень коротким периодом активности, вырабатываемые в кишечнике, и их действие лежит в основе секреции инсулина после нагрузки глюкозой. Этот ответ происходит в глюкозозависимой манере, в отличие от инсулиновых секретagogов, в частности ПСМ и глинидов. Такой «глюкозозависимый» механизм предотвращает риск гипогликемий. В настоящее время инкретин-стимулирующая терапия достоверно связана с низким риском гипогликемий, что лежит в основе практически всех сахароснижающих режимов терапии. ГПП-1 миметики/аналоги и ингибиторы ДПП-4 отличаются друг от друга уровнем повышения активности инкретинов, при действии ингибиторов уровень ГПП-1 остается в физиологических рамках, этим и обусловлены разные эффекты этих двух групп препаратов на углеводные и метаболические процессы в организме [39].

Ингибитор ДПП-4 вилдаглиптин является наиболее хорошо изученным

препаратом данной группы, широко-масштабная программа клинического изучения этого препарата доказала его высокую эффективность, достоверную безопасность и хорошую переносимость. Препарат обеспечивает улучшение гликемического контроля при назначении его как в монотерапии, так и в комбинации с очень низким риском гипогликемий и нейтральным влиянием на массу тела.

Монотерапия вилдаглиптином в терапии пациентов с СД 2-го типа

В нескольких исследованиях III фазы оценивалась монотерапия вилдаглиптином у пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших терапии (средний HbA_{1c} 8,4% до 8,7% исходно). По данным всех восьми исследований, длившихся от 24 недель до 2 лет [45–52], не было показано ни одного тяжелого эпизода гипогликемии (0–0,2%) при значительном улучшении контроля, уровень HbA_{1c} в среднем снизился на 1%. Особенно интересные данные были получены в монотерапии пациентов старше 65 лет (средний возраст 71 год), у которых уровень HbA_{1c} через 24 недели терапии снизился до 7,1% на фоне терапии вилдаглиптином (50 мг 2 раза в сутки) и до 7% на фоне терапии метформином (средняя доза 1500 мг в сутки) при исходном уровне HbA_{1c} 7,8% и 7,7% соответственно [53]. Несмотря на такое снижение гликемии в такой незащищенной популяции пациентов, очень низкий риск гипогликемий был зарегистрирован в обеих группах, при этом в группе терапии вилдаглиптином не было

отмечено ни одного эпизода гипогликемии [53]. Благоприятный профиль терапии вилдаглиптином у пожилых пациентов старше 65 лет (средний возраст 70 лет) также был показан в анализе 374 пациентов с СД 2-го типа, получавших монотерапию вилдаглиптином [54]. При снижении HbA_{1c} на 1,2% (исходный 8,3%) гипогликемией были отмечены только у 0,8% пожилых пациентов, получавших вилдаглиптин, причем эти эпизоды были оценены как легкие [54]. Недавно опубликованное исследование с вилдаглиптином у пациентов старше ≥ 75 лет, которое также представляло собой анализ исследований 2-й и 3-й фаз клинических испытаний препарата, показало отсутствие подтвержденных эпизодов гипогликемий, в том числе и тяжелых [55].

Комбинированная терапия вилдаглиптином с метформином

Несколько исследований 3-й фазы клинических испытаний вилдаглиптина оценивали его комбинацию с метформином, длительность исследований составляла от 24 недель до 2 лет. В большинстве этих исследований исходный уровень HbA_{1c} был около 8,4%, в результате при значимом улучшении контроля не было показано гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптином в сравнении с монотерапией метформином (от 0,3% до 1,0% на фоне терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг 2 раза/сут) [56–59]. Кроме того, в исследованиях по комбинированной терапии с метформином у пациентов с СД 2-го типа

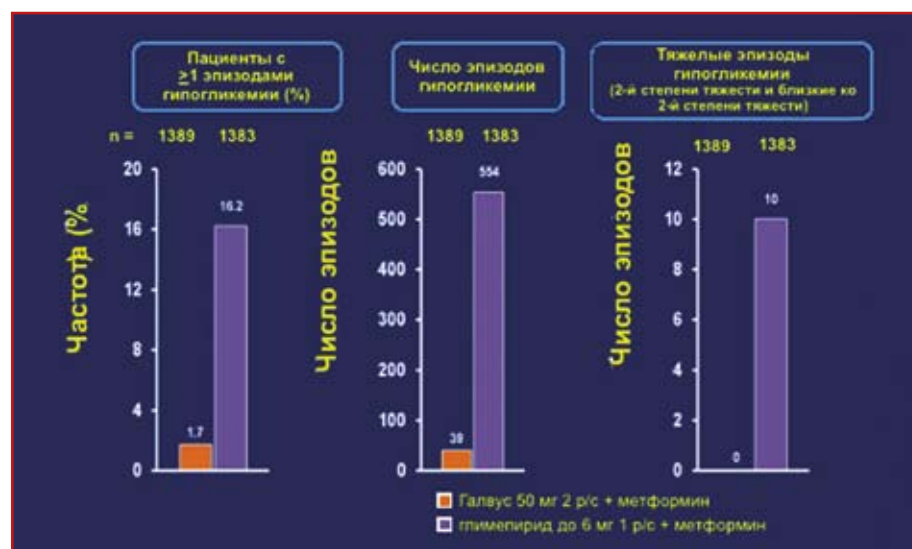


Рис. 1. Частота и тяжесть эпизодов гипогликемии на фоне терапии вилдаглиптином и глимепиридом через один год терапии в комбинации с метформином (n = 1389 — группа вилдаглиптина и n = 1383 — группа глимепирида [60], $p < 0,01$ между группами терапии)

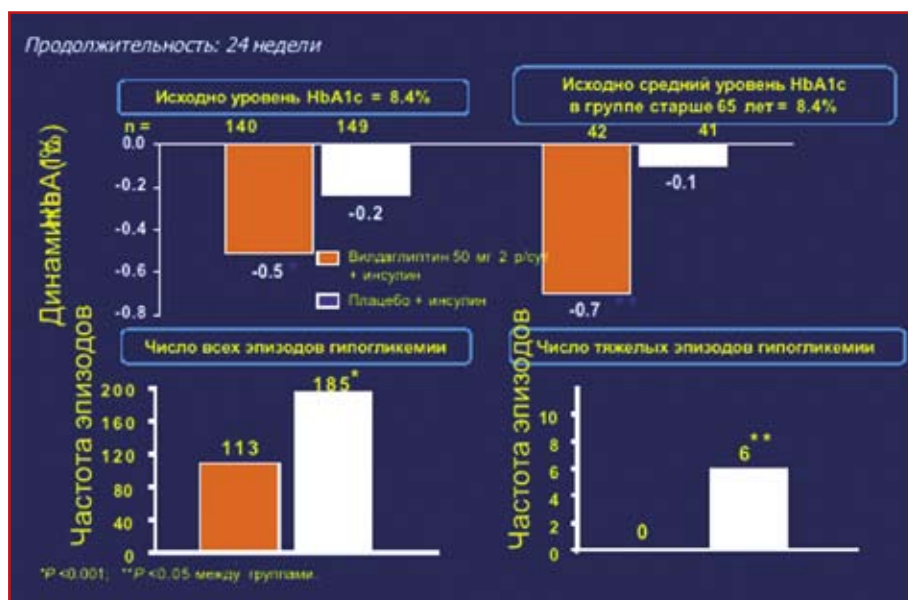


Рис. 2. Частота и тяжесть эпизодов гипогликемии в группе терапии «инсулин + вилдаглиптин» (n = 144 — в сравнении с «инсулин + плацебо», n = 152. P < 0,001, P > 0,05 — между группами терапии при одновременном улучшении контроля)

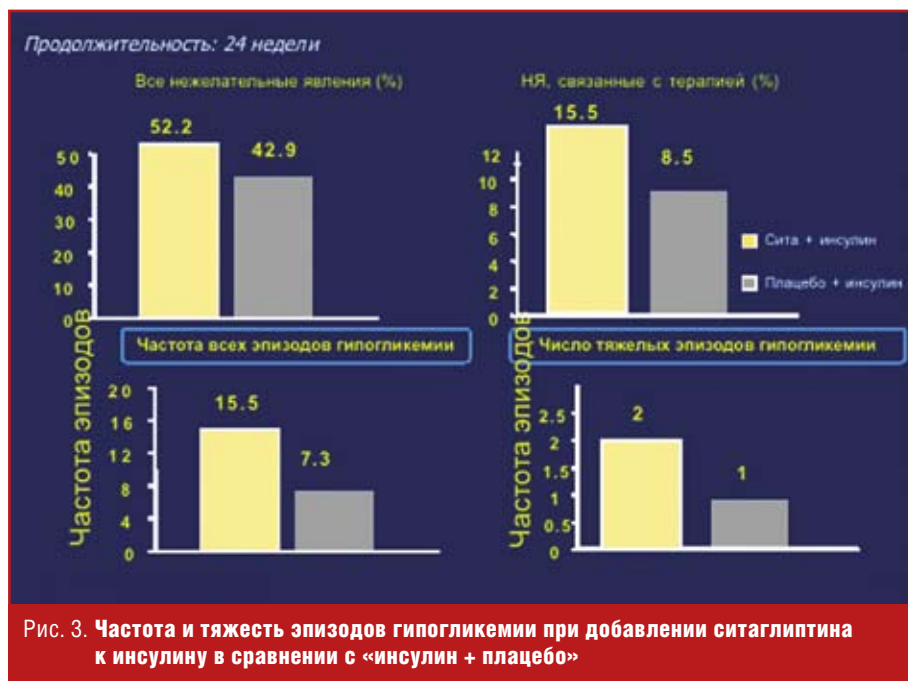


Рис. 3. Частота и тяжесть эпизодов гипогликемии при добавлении ситаглиптина к инсулину в сравнении с «инсулин + плацебо»

и с небольшой гипергликемией, а значит, находящихся в большем риске развития гипогликемий, наиболее реально можно оценить как эффективность сахароснижающего действия, так и гипогликемический потенциал изучаемой терапии. В одном из таких исследований, при среднем исходном уровне HbA_{1c} около 7,3%, приняло участие 2789 пациентов, уже получавших максимально переносимые дозы метформина. Пациенты были рандомизированы на добавление к терапии метформина либо глимепирида (до 6 мг в сутки), либо вилдаглиптина (50 мг

2 раза/сут) в течение одного года [60]. Через год лечения была показана равная эффективность сахароснижающего результата («не хуже», с достигнутым уровнем 6,71% и 6,75% через один год соответственно), при этом терапия вилдаглиптином сопровождалась достоверным снижением частоты и тяжести гипогликемий. Всего в группе терапии «вилдаглиптин + метформин» было зарегистрировано около 1,7% (39 эпизодов) всех гипогликемий в сравнении с 16,2% в группе терапии глимепиридом (554 эпизода) (P < 0,01), при полном отсутствии тяжелых эпи-

зодов на вилдаглиптине в сравнении с 10 тяжелыми эпизодами в группе терапии ПСМ (P < 0,01). В итоге количество пациентов, вышедших из исследования по причине гипогликемий в группе, получавшей вилдаглиптин, было 0 в сравнении с 11 на глимепириде (рис. 1) [60]. Эти результаты были подтверждены в ходе еще одного года дополнительного наблюдения [61]. Кроме того, такие же преимущества в отношении гипогликемий были отмечены в большой подгруппе пожилых пациентов через два года терапии (n = 789), с 2,1% отметивших как минимум один эпизод или симптомы гипогликемии (18 эпизодов) в сравнении с 17,5% (202 эпизода) на глимепириде (P < 0,001) [61]. У этих пациентов нейроглипенических симптомов, связанных с подтвержденными гипогликемиями, оказалось значительно меньше на фоне терапии вилдаглиптином в сравнении с глимепиридом, при этом не было зарегистрировано ни одного эпизода дезориентации, нарушения баланса/дистазии моторных нарушений или периодов синкопе на вилдаглиптине в сравнении с 34, 45 и 25 случаями соответственно на фоне терапии глимепиридом [61].

Кроме того, вилдаглиптин изучался в комбинации с метформин (Галвус Мет) в популяции пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших терапии (исходный HbA_{1c} 8,7%), где также не было показано ни одного эпизода гипогликемии на фоне терапии фиксированной комбинацией «вилдаглиптин + метформин» в дозе 50/500 мг и 50/1000 мг 2 раза в сутки в течение 24 недель терапии, несмотря на значительное снижение HbA_{1c} на 1,6% и 1,8% соответственно [52].

Комбинация вилдаглиптина с метформин

Особенно интересны данные по гипогликемии в терапии пациентов с давно текущим СД 2-го типа (около 15 лет) и уже получающих инсулинотерапию (не менее 6 лет), которым к терапии был добавлен вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза/сут [74, 75]. Вилдаглиптин был добавлен к терапии пациентов с уровнем HbA_{1c} около 8,4% и средней суточной дозой инсулина 82 Ед. Через 24 недели было показано снижение уровня HbA_{1c} на 0,5% от исходного (P = 0,01 в сравнении с «плацебо + инсулин», без коррекции дозы инсулина) [74], несмотря на более выраженное снижение уровня HbA_{1c}, эпизодов гипогликемий практически не было

зарегистрировано на фоне добавления вилдаглиптина в сравнении с инсулинотерапией [74]. Особенно важно отметить, что в группе только инсулинотерапии отмечалось 6 эпизодов тяжелой гипогликемии при отсутствии таковых у пациентов на вилдаглиптине в комбинации с инсулином (рис. 2) [74]. В двойном слепом 28-недельном периоде расширенного исследования преимущества терапии вилдаглиптином в отношении гипогликемии стали еще более очевидны [75].

Необходимо заметить, что такое снижение частоты и тяжести гипогликемий отмечается не у всех препаратов группы ингибиторов ДПП-4, в частности, при комбинации их с инсулином. Так, в одном из клинических исследований по добавлению ситаглиптина (100 мг 1 раз/сут) к терапии инсулином было отмечено повышение частоты гипогликемий в группе терапии ситаглиптином (16%) в сравнении с группой «инсулин + плацебо» (8%), кроме того, в группе терапии ситаглиптином было зарегистрировано два тяжелых эпизода, соответствовавших критериям тяжелой гипогликемии [76] (рис. 3). Конечно, причины такой разницы в частоте гипогликемий должны быть исследованы, но объяснение может быть дано на основе результатов исследования Marfella с соавт. [77] у пациентов, получавших метформин. В данном исследовании к метформину был добавлен либо вилдаглиптин (50 мг 2 раза/сут), либо ситаглиптин (100 мг 1 раз/сут), в результате было показано, что при равном сахароснижающем эффекте двух препаратов терапия вилдаглиптином сопровождалась достоверно более выраженным снижением суточных колебаний гликемии, с более высоким уровнем активного ГПП-1 и более низким уровнем глюкагона в течение суток (рис. 4 и 5).

Исследования в условиях реальной клинической практики

Профиль гипогликемий был описан также и в нескольких наблюдательных исследованиях, проводившихся в ходе рутинной клинической практики при использовании вилдаглиптина у пациентов с СД 2-го типа [52]. Так, в одном из исследований в Великобритании мусульмане с СД 2-го типа участвовали в исследовании в период Рамадана, то есть в период голодания (без воды и пищи) в дневное время суток в течение месяца. При старте исследования уровень HbA_{1c} составил $> 8,5\%$, несмотря на терапию метформином. В исследовании им был добавлен либо вилдаглиптин (50 мг 2 раза/сут, $n = 26$), либо гликлазид (160 мг 2 раза/сут, $n = 26$) за две недели до начала периода поста. Примерно через 10 дней после начала Рамадана гликемический контроль оказался сравнимым в обеих группах терапии (HbA_{1c} 7,7% на вилдаглиптине и 7,8% на гликлазиде). Однако в группе терапии вилдаглиптином гипогликемии были зарегистрированы только у 2 пациентов в сравнении с 16 пациентами на гликлазиде (7,7% в сравнении с 61,5% соответственно; $P < 0,001$), с тяжелыми эпизодами в группе терапии гликлазидом и без них на фоне терапии вилдаглиптином [78].

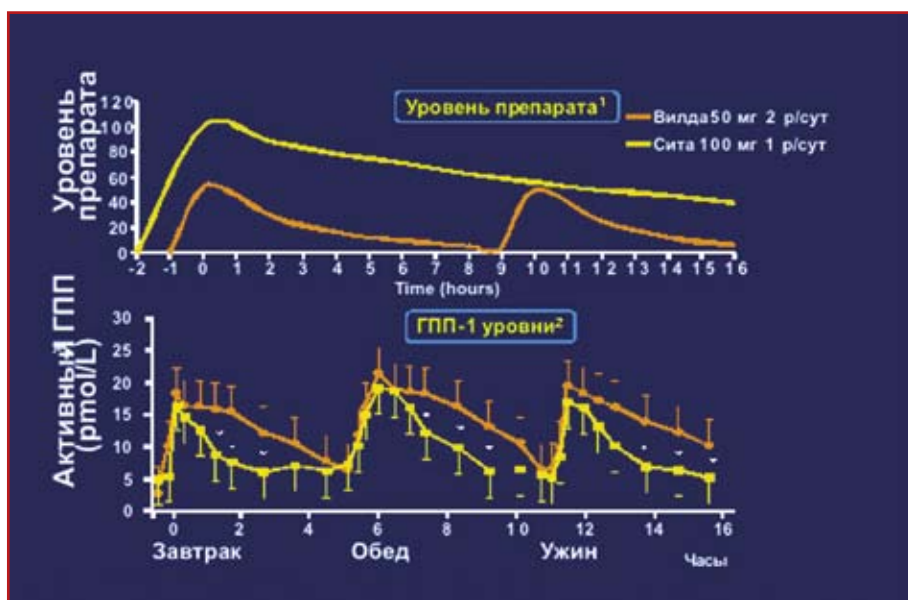


Рис. 4. Взаимосвязь между уровнем активного ГПП-1 и уровнем препаратов в плазме крови на фоне терапии «вилдаглиптин + метформин» и «ситаглиптин + метформин»

Также терапия вилдаглиптином была связана с низкой частотой гипогликемий во всех исследованиях с участием наиболее незащищенных групп пациентов, в частности пожилых или получавших инсулин [55]. Такие результаты, подтвержденные на больших популяциях пациентов, демонстрируют, что терапия вилдаглиптином связана с улучшением регуляции и ответа глюкагона на гипогликемии.

Возможные объяснения низкого риска гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптином

Среди всех факторов контррегуляции глюкагон играет наиболее значи-

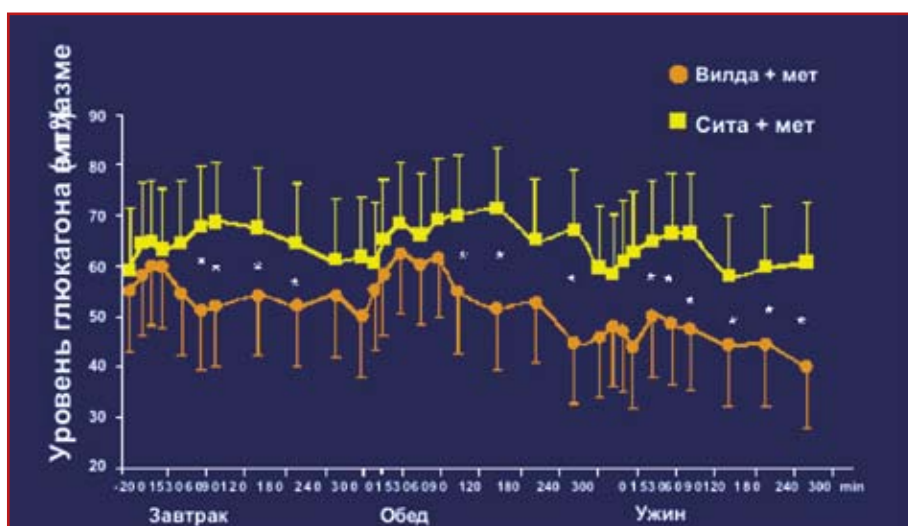


Рис. 5. Уровень глюкагона в плазме крови на фоне терапии «вилдаглиптин + метформин» и «ситаглиптин + метформин»

мую роль [79] и даже при достаточно легком и недавно протекающем СД 2-го типа множественные дефекты уже проявляются в гормональном ответе на гипогликемии, включая замедленный и отсроченный ответ инсулиновой секреции и нарушения в повышении уровня глюкагона и гормона роста в плазме крови [80]. Таким образом, основная возможность в минимизации риска гипогликемий заключается в сохранении ответа контррегуляторных гормонов. Уже было доказа-

но, что если терапия метформином особо не влияет на контррегуляторные процессы на гипогликемию [81], терапия ПСМ достоверно и значительно нарушает ответ глюкагона у пациентов с СД 2-го типа [82]. Для оценки эффекта вилдаглиптина на контррегуляцию в ответ на гипогликемию, изучалось влияние 28 дней терапии вилдаглиптином (в сравнении с плацебо, в двойном слепом перекрестном исследовании), в частности, на ответ глюкагона при гипер- и гипогликемии у пациентов с СД 2-го типа после приема стандартного завтрака в ходе поступчатого гликемического клэмпа (7,5, 5,0 и 2,5 ммоль/л глюкозы) [83]. Исследование показало, что вилдаглиптин достоверно повышает (на 38%) прирост уровня глюкагона при гипогликемическом клэмпе и при этом достоверно снижает уровень постпрандиального глюкагона (на 41%), то есть при гипергликемии, улучшая, таким образом, как действие глюкозы по подавлению уровня глюкагона в ходе гипергликемии (после приема пищи), так и усиливая эффект гипогликемии на секрецию глюкагона (в ходе гипогликемического клэмпа). Такой эффект может быть опосредован частично через автономную нервную систему, так как он сопровождался повышенной стимуляцией секреции панкреатического полипептида (индекс вагальной стимуляции поджелудочной железы) [83].

Кроме того, в ходе исследования было показано снижение скорости инсулиновой секреции, в ходе гипогликемии значительно более выраженное на фоне вилдаглиптина, в сравнении с плацебо. Этот факт можно считать первой демонстрацией эффекта вилдаглиптина в подавлении инсулиновой секреции при снижении уровня гликемии [83]. Кроме того, эти данные поддерживают внутриклеточную гипотезу (концепция того, что секреция глюкагона опосредуется в значительной степени уровнем секреции инсулина). Необходимо отметить, что недавно был показан аналогичный супрессивный эффект вилдаглиптина на секрецию глюкагона в условиях отсутствия эндогенного инсулина у пациентов с СД 1-го типа [84].

Заключение

Представленные данные и факты доказывают эффективность ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина улучшать функцию альфа- и бета-клеток, повы-

шать их чувствительность к уровню гликемии и гипогликемии, восстанавливая при этом секрецию глюкагона и инсулина и их взаимодействие [83]. Это также объясняет низкую частоту гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптином при разных режимах терапии и в сравнении с традиционными сахароснижающими препаратами как в многочисленных клинических исследованиях, так и в наблюдательных широкомасштабных программах [74, 75]. ■

Литература

1. Amiel S.A., Dixon T., Mann R., Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes // *Diabet Med.* 2008; 25: 245–254.
2. Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events // *Diabetes Care.* 2010; 33: 1389–1394.
3. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia // *Diabetes Care.* 2005; 28: 1245–1249.
4. Barnett A. H. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy // *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 1333–1342.
5. Heller S., Chapman J., McCloud J., Ward J. Unreliability of reports of hypoglycaemia by diabetic patients // *BMJ.* 1995; 310: 440.
6. Wild D., von Maltzahn R., Brohan E., Christensen T., Clauson P., Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: implications for diabetes management and patient education // *Patient Educ Couns.* 2007; 68: 10–15.
7. Alvarez G. F., Tofe P. S., Krishnarajah G., Lyu R., Mavros P., Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAPDM) Study // *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10 (suppl. 1): 25–32.
8. Vexiau P., Mavros P., Krishnarajah G., Lyu R., Yin D. Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with a combination of metformin and sulphonylurea therapy in France // *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10 (suppl. 1): 16–24.
9. Davis S. N., Mann S., Briscoe V. J., Ertl A. C., Tate D. B. Effects of intensive therapy and antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to hypoglycemia in type 2 diabetes // *Diabetes.* 2009; 58: 701–709.
10. Cryer P. E. The barrier of hypoglycemia in diabetes // *Diabetes.* 2008; 57: 3169–3176.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

ITE Сибирская ярмарка приглашает



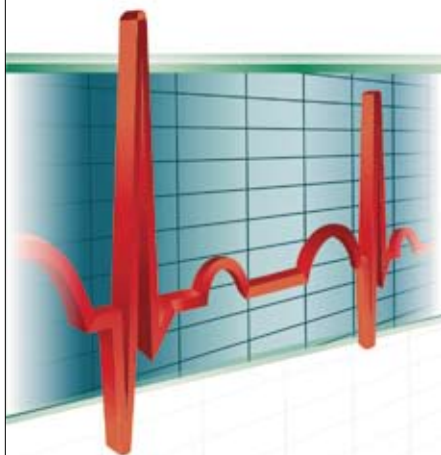
ufi

МЕДСИБ - 2011

Здравоохранение Сибири
XXII международная медицинская выставка

- Современные методы и технологии в медицине.
- Медицинская техника, диагностика, оборудование, инструменты.
- Фармацевтика.
- Медицинская / лабораторная мебель, санитария, медицинская одежда, расходные материалы.

Международный форум «Здоровье»



18-20 мая 2011
www.medsib.com

ITE СИБИРСКАЯ ЯРМАРКА
Россия, 630049, Новосибирск
Красный пр-т, 220/10
Тел.: (383) 363-00-63, 363-00-36
факс: (383) 220-83-30



Реклама

ПОЛУЧИТЕ БЕСПЛАТНЫЙ БИЛЕТ,
ЗАРЕГИСТРИРОВАВШИСЬ НА САЙТЕ ВЫСТАВКИ

Основные направления патогенетической терапии мастопатий

Н. И. Рожкова*, доктор медицинских наук, профессор

В. П. Сметник**, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Меских*, кандидат медицинских наук

*Российский научный центр рентгенорадиологии, **НЦГАиП, Москва

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь, узловые пролифераты, масталгия, ановуляция, экстракт прутняка, фитопрепарат.

Диффузные доброкачественные заболевания молочных желез (мастопатии) относятся к наиболее распространенным у женщин репродуктивного возраста. Проявляются различными процессами по клиническим, морфологическим и этиологическим признакам.

По классификации ВОЗ мастопатия определяется как фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Частота встречаемости этого заболевания колеблется от 30% до 50%.

Симптоматика весьма вариабельна. Чаще всего больные жалуются на боли в молочных железах, чувство распирания, увеличение объема, повышение плотности и неоднородности структур молочных желез. Все симптомы, как правило, появляются во вторую фазу менструального цикла. Эти симптомы могут сочетаться с наличием уплотнений и узловых образований, с различного рода выделениями из сосков, раздражительностью, повышенной неадекватной нервной возбудимостью, чувством страха.

Степень выраженности клинических проявлений весьма разнообразна — от невыраженного предменструального напряжения до резко выраженного болевого синдрома, сопровождающегося увеличением объема и плотности желез с формированием узловых пролифератов и кист.

Мастопатии представляют собой группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную клиническую, рентгенологическую и гистологическую картину, что весьма затрудняет не только диагностику, но и терминологическое обозначение диффузных процессов.

Эти обстоятельства нередко приводят к тому, что в широкой клинической практике все возможные формы мастозов (банальную масталгию, нарушения развития и функции желез, развитую железистую ткань молодых женщин, болезненные проявления, связанные с остеохондрозом, миозитом, плекситом и др.) относят к фиброзно-кистозной болезни. Отсутствие представлений об основ-

ных этиологических аспектах тех или иных изменений молочных желез, необъективная диагностика приводят к неадекватному терапевтическому ведению больных. Поэтому мастопатии относятся не только к наиболее распространенным заболеваниям, но и к трудно поддающимся лечению.

Согласно современным концепциям молочные железы находятся под многофакторным гормональным влиянием. Основными регулирующими гормонами являются гормоны гипофиза, половые стероидные гормоны, гормоны щитовидной, поджелудочной железы и надпочечников.

Наиболее часто фиброзно-кистозная болезнь проявляется у больных с нейроэндокринными заболеваниями, особенно гинекологическими. Нарушения менструальной функции — нерегулярный менструальный цикл, дисфункциональные маточные кровотечения, недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция — обычно сопровождаются болями в молочных железах и уплотнением их тканей. Это связано с тем, что молочная железа, как и матка, является органом-мишенью для половых стероидных гормонов.

Большая роль в развитии и становлении молочных желез принадлежит пролактину, который совместно с эстрогенами и прогестероном контролирует весь процесс маммогенеза. Прولاктин, участвуя в процессе маммогенеза, обеспечивает рост эпителиальных клеток, совместно с эстрогенами и прогестероном, и активизирует процессы физиологической пролиферации тканей молочных желез, способствует дифференцировке тканей желез во время беременности.

Поэтому основные принципы предупреждения развития заболеваний состоят из включения иммунокорректирующей терапии в комплексе с природными средствами с направленным антиоксидантным воздействием, где действующим началом являются токотриенолы, каротиноиды (ликопин), витамины, стабилизирующие гормональный профиль и обмен, микроэлементы (селен, йод), участвующие во всех жизненных процессах.

При ряде заболеваний целесообразны препараты с конкурентно-эстрогенрецепторным воздействием (соевые изофлавоноиды, компоненты красного клевера, масло примулы вечерней), которые обладают эстрогенной или

антиэстрогенной активностью в зависимости от количества рецепторов в тканях молочной железы.

Для сохранения психоэмоциональной устойчивости целесообразны фитопрепараты с седативным или стимулирующим эффектом в зависимости от типа темперамента женщины и особенностей условий ее проживания и производственной деятельности. Их антидепрессивное воздействие создает условия психологического комфорта. Сюда можно отнести и различные виды арт-терапии, получившие широкое распространение в настоящее время.

Цель психологической помощи — выработка индивидуального подхода к пациенткам на диагностическом, лечебном и реабилитационном этапах, создание благоприятного психологического климата, предотвращение ятрогений, реализация психологической поддержки пациентки на всех этапах работы, проведение при необходимости реконструктивной психотерапии, направленной на расширение возможностей психологической адаптации.

Как для профилактики заболеваний, так и в процессе восстановительного лечения положительное воздействие оказывают такие санаторно-курортные факторы, как климатоландшафтотерапия, лечение минеральными водами, индифферентными изотермическими ваннами, лечебная физкультура в комплексе с диетотерапией, способствующие улучшению общего состояния больной, купированию метаболического синдрома, а также лечению сопутствующих заболеваний.

Одним из эффективных средств лечения предменструального синдрома и фиброзно-кистозной болезни является препарат Мастодион. Основным действующим началом препарата является *Vitex agnus-castus* (витекс священный). Мастодион способствует снижению уровня пролактина посредством реализации дофаминэргического эффекта на лактотрофные клетки гипофиза. В результате устраняется дисбаланс между эстрогенами и прогестероном за счет улучшения функции желтых тел, нормализуется менструальная функция, овуляция. Реализация этих механизмов приводит к устранению предменструальных болей в молочных железах, снижению объема молозивных выделений из сосков и последующему их исчезновению. Мастодион рекомендуется принимать по 30 капель (или 1 таблетке) два раза в день на протяжении трех месяцев без перерыва независимо от менструального цикла. При выраженных болевых проявлениях лечение должно быть регулярным, с периодическим повтором курса приема препарата и более длительным. При мастодии без выраженных органических изменений молочных желез устранение болевого синдрома наблюдается у 78–80% больных. У пациенток с умеренно выраженной формой фиброзно-кистозной болезни эффективность препарата составляет 72%. При выраженной форме мастопатии позитивный результат достигается у более 50% больных.

Мастодион хорошо согласуется с другими препаратами, направленными на снижение пролиферативной активности доброкачественных процессов.

Другой препарат — Циклодинон, в отличие от Мастодиона, представляет собой монопрепарат из экстракта прутняка (*Vitex agnus-castus*). В Циклодиноне концентрация прутняка выше, чем в Мастодионе. Препарат способствует нормализации уровня пролактина и приводит к обратному развитию патологических процессов.

Повышенная концентрация пролактина нередко приводит к изменению секреции гонадотропинов, что вызывает нарушение созревания фолликулов и овуляции. На этом фоне возникает дисбаланс между эстрадиолом и прогестероном, который приводит к нарушениям менструальной функции и развитию мастодии и мастопатии. Препарат Циклодинон оказывает нормализующее действие на уровень половых гормонов, корректирует нарушения менструальной функции, связанной с недостаточностью второй фазы менструального цикла, устраняет боли внизу живота, купирует предменструальный синдром, мастодию. Прием препарата производится ежедневно на протяжении 3–4 месяцев по 40 капель (1 таблетке) один раз в день, без перерыва. Непереносимость препарата встречается крайне редко.

Болевые ощущения в молочных железах, дискомфорт, диффузное уплотнение тканей, выделения из сосков у многих пациенток вызывают чувство страха, напряжение, бессонницу, которые усиливаются в предменструальный период. Сам факт психологического напряжения индуцирует развитие болевых ощущений. Нередко произведенное обследование молочных желез, не обнаружившее причин для серьезного беспокойства, автоматически снимает не только стресс, но и спровоцированные им негативные ощущения в молочных железах.

Для лечения легких и умеренно выраженных депрессивных расстройств, которые обычно наблюдаются у женщин, страдающих предменструальным синдромом, успешно применяется препарат Гелариум. Действующим началом препарата является экстракт зверобоя. Рекомендуемый режим приема Гелариума — 1 драже 3 раза в день, курс лечения — не менее 3–6 недель.

Клиническая эффективность заключается в повышении настроения, нормализации работоспособности, повышении психической и эмоциональной устойчивости, нормализации сна, аппетита. Седативное действие отсутствует.

При использовании препарата в течение непродолжительного времени побочные эффекты встречаются редко, степень их выраженности значительно ниже по сравнению с традиционными антидепрессантами.

У женщин пре- и постменопаузального возраста соматическое состояние нередко ухудшается в связи с появлением вегетососудистых нарушений (приливы, чувство жара, раздражительность, потливость, неадекватная нервная возбудимость, страх). Нередко к ним присоединяются урогенитальные расстройства, активное развитие атеросклероза, остеопороза, сухость кожи, дискомфорт в молочных железах, нарушения сердечно-сосудистой системы. Такой симптомокомплекс обозначается как климактерический синдром. Развитие климактерических нарушений начинается проявляться в возрасте от 45–50 лет. Основой развития климактерических расстройств является угнетение функции яичников, нарушение гормонального баланса за счет повышения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов на фоне резкого снижения продукции эстрогенов. В связи с этим патогенетическая коррекция должна основываться на подавлении лютеинизирующего гормона с помощью заместительной гормонотерапии эстрогенами или препаратами, обладающими эстрогенноподобным действием.

Для этих целей можно использовать фитопрепарат Климадинон. Препарат представляет собой эстрогеноре-

цепторный модулятор. Основой Климадинона является экстракт корневища цемицифуги, обладающий дофаминэргическим действием, способностью стимулировать экспрессию эстрогеновых рецепторов в ЦНС, подавлять избыточную секрецию лютеинизирующего гормона.

Климадинон устраняет комплекс вегетативных расстройств, способствует восстановлению костных структур, эпителия влагалища. Климадинон несколько уступает лечебной результативности гормональной терапии в коррекции вегетативно-сосудистых расстройств. Вместе с тем высокая эффективность препарата, его хорошая переносимость, отсутствие пролиферативного действия на матку и молочные железы дают полное основание рассматривать его в качестве альтернативного терапевтического средства при климактерических расстройствах и рекомендовать для широкого использования. Побочного действия в отличие от заместительной гормонотерапии не оказывает. Принимают препарат по 30 капель (1 таблетке) два раза в день на протяжении 6 месяцев.

Фемигландин GLA+E — природный комплексный препарат, в состав которого входят масло вечерней примулы холодного прессования (99,2%), альфа-токоферол (0,8%), содержится в натуральных капсулах, изготовленных по новейшей технологии на основе бурых морских водорослей. Основное действующее вещество — гамма-линоленовая полиненасыщенная жирная кислота в составе масла энотеры. Биологическое действие — мембранопротекторное, ангиопротекторное, антиатеросклеротическое, регулирующее функции половых желез и надпочечников, нормализующее реологические свойства крови, иммуномодулирующее, противовоспалительное, обезболивающее, ранозаживляющее, язвозаживляющее, улучшающее метаболизм мозга, седативное, дерматотропное. Основное применение — купирует масталгию и проявления предменструального синдрома, позитивно влияет на течение мастопатии. Применяется по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 месяцев.

Фемивелл — препарат, созданный для женщин, содержит изофлавоноиды сои, экстракт красного клевера и витамин Е. Изофлавоноиды, выделенные из сои, представлены целым рядом соединений: даидзин, даидзеин, глицитин, глицитеин, генистрин, генистеин и пр., которые обладают гормоноподобным действием, избирательно проявляя как эстрогенную, так и антиэстрогенную активность в зависимости от количества содержащихся в крови женщины собственных эстрогенов. Изофлавоноиды способствуют повышению продолжительности фолликулярной фазы, замедляя достижение прогестерон-пика. Показаны при недоразвитии молочных желез, в мено- и постменопаузе для лечения климактерического синдрома, при дисфункции яичников, для лечения и профилактики остеопороза, при дисгормональных нарушениях, для профилактики онкологических заболеваний молочной железы. Витамин Е как сильный антиоксидант предохраняет клетки от повреждающего действия свободных перекисных радикалов, применяется для профилактики онкологических заболеваний. Дозировка — по 1 таблетке в день в течение 2 месяцев.

Индиол — фитопрепарат из семейства крестоцветных, содержит высокоочищенный индол-3-карбинол. Противоопухолевый и противовирусный препарат, обладает выраженной антиэстрогенной активностью, нор-

phytoneering Целебная сила растений

Мастодинон®

Растительный негормональный препарат

Нежная забота о Вашей груди



Рег. уд. П № 014026/02 от 09.10.2007
П № 014026/01 от 09.10.2007



- Эффективен при мастопатии и предменструальном синдроме
- Снижает интенсивность масталгии
- Ослабляет психические и нейровегетативные симптомы ПМС
- Нормализует повышенные уровни пролактина
- Обладает доказанным допаминергическим эффектом



BIONORICA®
The phytoneering company
<http://www.bionorica.ru>



Реклама

мализует метаболизм эстрадиола и ингибирует синтез 16-альфа-гидроксиэстрона, обладающего выраженным канцерогенным свойством, ингибирует образование эстрогеновых рецепторов, снижая их количество на тканях-мишенях, подавляет рост эстрогензависимых и эстрогеннезависимых опухолей женской репродуктивной системы, блокирует синтез онкобелка E7 в эпителиальных клетках, инфицированных вирусом папилломы человека, индуцирует избирательный апоптоз опухолевых клеток, нейтрализует действие ростковых факторов, стимулирующих развитие опухоли. Оказывает положительное влияние при предменструальном синдроме и масталгиях. Назначать по 2 капсулы (200–300 мг) 2 раза в день в течение 3 месяцев (более эффективен прием в течение 6 месяцев).

Мультифакторность патогенеза заболевания не позволяет выработать единого стандарта лечения мастопатии. С учетом этого терапия должна быть патогенетической, индивидуализированной в зависимости от возраста женщины, характера менструального цикла (овуляторного или ановуляторного), функции яичников, сопутствующих гинекологических заболеваний (эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, поликистоз яичников), а также от психоэмоционального статуса и гиповитаминоза.

При лечении молодых женщин важно учитывать полноценность функции желтого тела. Гипофункция желтого тела проявляется недостаточностью лютеиновой фазы цикла (НЛФ с нарушением соотношения уровней гормонов в пользу относительной гиперэстрогении во второй фазе цикла. Важно учитывать наличие возможной гиперпролактинемии (32,1%), гипофункции щитовидной железы (9–12%).

В связи с этим для лечения мастопатий нередко используются гормональные препараты. При сочетании гипофункции желтого тела и мастопатии особого внимания заслуживает местное трансдермальное применение гестагена — 1-%-ного геля Прожестожель. Прогестерон, активное вещество препарата Прожестожель, является гормоном желтого тела. При нанесении на кожу не всасывается в кровоток молочной железы, достигает органа-мишени без метаболизма в печени. Абсорбция прогестерона при накомжном применении составляет 10% дозы. В тканях молочной железы прогестерон уменьшает проницаемость капилляров и интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы, предотвращает пролиферацию и митотическую активность эпителия протоков. Одну дозу (2,5 г геля) наносят на кожу каждой молочной железы до полного впитывания 2 раза в сутки (во вторую фазу цикла, в дни менструации). Курс лечения составляет от 3 до 6 месяцев.

При мастопатии и функциональной циклической гиперпролактинемии показано лечение агонистами дофамина: бромкриптин (Парлодел) в непрерывном или циклическом режиме по 1,25–2,5 мг/сут 5–6 циклов, начиная с низких доз. Бромкриптин — производное алкалоида спорыньи — является стимулятором центральных и периферических дофаминовых D2-рецепторов, уменьшает секрецию пролактина, соматотропного гормона, не влияя на нормальные уровни других гормонов гипофиза. Он способствует нормализации менструальной функции, уменьшает размеры и количество кист в молочной железе (за счет устранения дисбаланса между прогестероном и эстрогенами).

Каберголин (Достинекс) — синтетическое производное эргомина с селективным пролонгированным действием на дофаминовые рецепторы лактотрофов. Механизм действия связан с прямой стимуляцией дофаминовых D2-рецепторов лактотропных клеток гипофиза. В более высоких дозах, чем требуется для подавления секреции пролактина, вызывает центральный дофаминергический эффект, обусловленный стимуляцией дофаминовых D2-рецепторов. Снижение уровня пролактина в плазме отмечается через 3 часа после приема Достинекса и сохраняется в течение 7–28 дней у пациенток с гиперпролактинемией. Ингибирующее влияние на секрецию пролактина является дозозависимым как в отношении выраженности, так и длительности терапии. Каберголин обладает строго избирательным действием и, следовательно, не оказывает влияния на базальную секрецию других гормонов гипофиза. Подбор дозы каберголина должен быть индивидуальным. Препарат назначают в дозе 0,5 мг в неделю в 1 или 2 приема (по 1/2 таблетки, например, в понедельник и четверг), повышение недельной дозы следует проводить постепенно — на 0,5 мг с интервалом в 1 месяц до достижения оптимального терапевтического эффекта. Средняя терапевтическая доза составляет 1 мг в неделю, но может колебаться в диапазоне от 0,25 до 2 мг в неделю. Из побочных эффектов отмечают снижение артериального давления, головокружение, тошноту, рвоту, головную боль.

При повышении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и гиперпролактинемии показано лечение L-тироксина по 25–50 мг/сут в течение 3–6 месяцев под контролем ТТГ.

При мастопатии (масталгии) в сочетании с тяжелым генитальным эндометриозом, сопровождающимся болевым синдромом и/или менометроррагиями, показано применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона — Золадекса, Бусерелина и др. Эти препараты конкурентно связываются с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. Применение в терапевтических дозах в течение 12–14 дней приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза, ингибируя, таким образом, выделение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Курс лечения составляет 3–6 месяцев. В результате происходит подавление синтеза половых гормонов, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений и развитием обратимой менопаузы. Из побочных эффектов возможно появление приливов, повышенной потливости, нарушения сна, деминерализации костей при приеме более 6 месяцев и т. д. Для коррекции возникшего эстрогенодефицита целесообразно назначение низких доз препаратов для заместительной гормонотерапии, например, ливиял по 1,25 мг/сут.

Известна роль простагландинов в возникновении мастопатии, особенно предменструального отека молочных желез. Под влиянием избытка простагландинов изменяется просвет сосудов, проницаемость сосудистых стенок, нарушается гемодинамика и водно-солевое соотношение в ткани железы. Показано, что уровень простагландина E2 в крови больных с мастопатией в 7–8 раз выше, чем у здоровых женщин. В подобных случаях показаны препараты антипростагландинового действия — диклофенак 50 мг/сут, ибупрофен и другие нестероидные противовоспалительные средства.

При мастопатии на фоне изменения психоэмоционального статуса после стрессовых ситуаций целесообразно назначение седативных средств и/или антидепрессантов, витаминов группы В, А, С, Е, усиливающих терапевтическую активность, ослабляющих побочные эффекты, укрепляющих иммунитет.

Макси-Байкал — сбалансированный поливитаминный и полиэлементный комплекс с органическим йодом, обеспечивающий организм важнейшими витаминами (А, С, D, Е, группы В, фолиевой кислотой), минералами, микроэлементами (селен, цинк, марганец, хром). Действие комплексного нутрицевтика обусловлено эффективным сочетанием присутствующего комплекса витаминов, микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности, улучшения обмена, предупреждения возникновения онкологических заболеваний, уменьшения клинических проявлений мастопатии.

В целом эффективность вышеописанной терапии колеблется от 40% до 90%. Однако гарантировать полный успех на длительное время невозможно, так как меняется возраст, могут появляться новые болезни и обостряться старые. Поэтому курс лечения может повторяться с учетом состояния молочных желез.

В данном разделе указаны лишь основные позиции различных направлений терапевтического воздействия на состояние молочных желез: фитотерапия, лекарственное, гормональное и гомеопатическое лечение. Представлены наиболее часто используемые и лечебные препараты. Вместе с тем их применение оправдывает себя на практике, если они используются в комплексном воздействии на организм с учетом факторов питания, особенностей экологического окружения, социальной среды, психоэмоционального состояния, оздоровительного влияния лечебной физкультуры и санаторно-курортного лечения. ■

Литература

1. Бурдина Л. М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез // Терапевтический архив. 1998; 10 (70): 37–41.
2. Бурдина Л. М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом // Лечащий Врач. 1999; 8: 13–16.
3. Вуттке В., Ярри Г. и соавт. Терапевтические возможности экстрактов из Авраамова дерева (*Vitex agnus-castus*) в гинекологической практике // Проблемы репродукции. 2009; 4: 53–58.
4. Ильин А. Б., Целев Ю. В., Абашии В. Г. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез у женщин. Методические рекомендации. СПб, 2005, 43 с.
5. Коган И. Ю. Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; 3: 35–40.
6. Коновалова В. Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009; 6: 6–12.
7. Летягин В. П., Высоцкая И. В. Лечение диффузной фиброзно-кистозной болезни // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007; 1–2: 47–49.
8. Мустафин Ч. К. Актуальные аспекты лечения диффузных мастопатий // Лечащий Врач. 2008; 10: 18–24.
9. Овсянникова Т. В. Дисгормональная патология молочных желез — взгляд гинеколога // Доброкачественные заболевания молочных желез. 2006: 22–38.
10. Рожкова Н. И., Меских Е. В. Оценка эффективности фитотерапии мастодиномом и гелариумом у больных с диффузными формами мастопатий // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 4: 46–47.

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАРТ XVIII КОНГРЕСС ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ»

22–24 марта
Москва, Центральный Дом Предпринимателя,
ул. Покровка 47/24
Тел./факс : (495) 936-94-74, (495) 487-46-81
www.gastroportal.ru

VI МЕЖДУНАРОДНАЯ (XI ВСЕРОССИЙСКАЯ) ПИРОГОВСКАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

24 марта
Москва, РГМУ
Тел./факс : (495) 434-61-65
www.pirogovka.rsmu.ru

III ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

28–30 марта
Гостиница «Рэдиссон САС Славянская», Площадь Европы, 2
Тел.: (495) 672-11-36
www.congress-infection.ru

АПРЕЛЬ XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–16 апреля
Москва, проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)
Минздравсоцразвития РФ, Министерство образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО, Фонд «Здоровье»
Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09
Официальный сайт Конгресса www.medlife.ru

«ИНДУСТРИЯ ЗДОРОВЬЯ»

IV Международный медицинский форум/выставка
18–20 апреля
МВЦ «Крокус Экспо»
Минздравсоцразвития РФ, МВЦ «Крокус Экспо»
Тел./факс : (495) 983-06-70, (495) 727-25-28
E-mail: lebedeva@crocus-off.ru, rodina@crocus-off.ru
www.crocus-expo.ru, www.iz-expo.ru

«ДИТЯ И МАМА 2011»

6-я специализированная выставка-форум по вопросам акушерства, гинекологии и педиатрии
20–22 апреля
Самара, ВЦ им. П. Алабина
RTE-Групп
Тел./факс : (495) 921-44-07 — Москва,
(846) 270-41-00 — Самара
E-mail: md@rte-expo.ru — Москва, md@expodom.ru — Самара
www.md.rte-expo.ru

МАЙ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-ГАСТРО-2011»

13-ый Международный Славяно-Балтийский научный медицинский форум
18–20 мая
Санкт-Петербург, Holiday Inn «Московские Ворота»
ООО «Гастро», ООО «Аванетик»
Тел.: (812) 499-44-40
E-mail: gastroforum@list.ru
www.gastroforum.ru

РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

III Международный конгресс
24–26 мая
РУДН
StatusPraesens
www.praesens.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач» <http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

реклама

Клинико-психопатологические особенности и терапия оргазмических дисфункций у женщин

В. И. Шигапова

М. И. Ягубов, доктор медицинских наук

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава», Москва

Ключевые слова: оргазм, гипооргазмия, дисгамия, коитальная аноргазмия, психосексуальное развитие, психотравмирующие факторы, эрогенные зоны, антидепрессанты седативного действия, нейрорептики.

Оргазмические дисфункции являются одним из наиболее распространенных сексуальных нарушений у женщин. По данным А. Kinsey [21], 17% женщин, живущих половой жизнью не менее 5 лет, никогда не испытывали оргазма. З. В. Рожановская [19] на основании проведенного ею исследования установила, что из 412 женщин, регулярно живших половой жизнью не менее 3 лет, оргазм испытывали при каждой или почти при каждой половой близости лишь 24%, больше чем в половине случаев — 31%, не более чем в половине случаев — 27,4% и никогда — 18% женщин. Аналогичные данные на основании популяционного исследования приводят Б. И. Каплан и В. J. Sadok [17] — 46% обращающихся за сексологической помощью женщин испытывали трудности в достижении оргазма (гипооргазмия или заторможенный, отсроченный оргазм) и 15% — не достигали его вообще.

Невозможность достижения оргазма зачастую ведет к дисгармонии половых и межличностных отношений между супругами (дисгамии) [11], снижению частоты и ритма половых контактов, застойной гиперемии тазовых органов и к возникновению аффективных нарушений [7, 13, 14, 16, 24].

Комплексное обследование 105 пациенток женского пола в возрасте от 18 до 40 лет, обратившихся в отдел сексopatологии Московского НИИ психиатрии Росздрава с жалобами на расстройство оргазма (F 52.3 Оргазмическая дисфункция), позволило распределить их на три группы в зависимости от психи-

ческой патологии: I группа — пациентки с невротическими расстройствами — 39 человек (37,1%) в виде тревожно-депрессивного расстройства (33,3%), тревожно-фобического расстройства (15,3%), неврастении (51,3%); II группа — со специфическими расстройствами личности — 39 человек (37,1%) в виде шизоидного (35,8%), истерического (51,3%), тревожного (12,8%); III группа с шизотипическим расстройством — 27 человек (25,7%).

Расстройства оргазма у 41% больных I группы возникли после периода нормальной половой жизни на фоне психотравмирующей ситуации (супружеская измена, потеря близкого человека, нежеланные аборт (по настоянию партнера) и пр.) и носили парциальный характер (отсутствие коитального оргазма). У остальных больных оргазмические расстройства наблюдались с начала половой жизни. У больных с тревожно-депрессивным расстройством и неврастением помимо нарушений оргазма наблюдалось снижение либидо, выражающееся в низкой половой предприимчивости (в том числе мастурбаторной активности). У 30% женщин с тревожно-фобическим расстройством половое влечение не ослабевало, однако вследствие внутрисемейных конфликтов урежалась частота оргазма, а у лиц с коитальной аноргазмией данная ситуация становилась причиной ее актуализации.

У преобладающей части больных II группы с истероидным и шизоидным расстройством личности аноргазмия наблюдалась с начала половой жизни на фоне ретардации психосексуального развития, патохарактерологических особенностей, неправильного воспитания (угрозы, запре-

ты, наказания) и носила как тотальный (25,6%), так и парциальный характер (69,2%). Такие женщины получали сексуальное удовлетворение в результате незрелых форм сексуальной активности: эротической игры, петтинга. Неудачи в попытках наладить сексуальную жизнь самостоятельно декомпенсировали их. В случае шизоидного расстройства личности пациентки становились еще более замкнутыми, эмоционально неадекватными, при внешней ранимости не были способны прислушиваться, сопереживать партнеру, не реагировали на их претензии, что вызывало конфликтные отношения в паре, сексуальные контакты становились более редкими. Социальная активность одиноких женщин еще более снижалась, от чего страдали их отношения с противоположным полом, поскольку их «ущербность», с их точки зрения, очевидна окружающим. Для больных с истероидным расстройством личности была характерна демонстративность в поведении и драматизация переживаний, связанных с сексуальной дисфункцией, стремление завоевать симпатию, сочувствие терапевта, стремление привлечь его на свою сторону. Пациентки часто выглядели младше своего возраста, обращали на себя внимание их психический инфантилизм, обидчивость, стремление подчеркнуть уникальность и сложность собственного расстройства. Для этих женщин было характерно стремление преувеличивать глубину собственных переживаний [5, 15].

У женщин с тревожным расстройством личности сексуальная неудача усиливала тревожно-мнительные черты, раздражительность, рани-

мость, напряженность, приниженность, присущие им и ранее. Для этих женщин всегда была характерна склонность к возникновению ипохондрических переживаний, однако с возникновением сексуальной дисфункции они приобретали стойкий характер и касались в основном половой сферы. Пациентки неоднократно обращались к гинекологам, психологам, психоаналитикам за помощью. При обращении к сексологу высказывались по поводу переживаний потери партнера (именно эта угроза и приводила их на прием к специалисту), поскольку очень привязаны к ним, боятся их потерять. Сексуальное влечение у пациенток этой подгруппы не было снижено, они были способны испытывать оргазм при взаимной стимуляции, практически никогда не отказывали партнерам в половых контактах, искренне сожалели о том, что не могут доставить мужчине «настоящее удовольствие», испытав вагинальный оргазм во время полового акта, старались загладить это созданием благоприятного семейного климата. Пациентки, не имеющие постоянного партнера, были уверены в том, что основной причиной семейно-сексуальной неустроенности является неспособность достигать оргазма, что делает их сексуально непривлекательными. Инициатором обращения могли быть как сами женщины, считающие, что отсутствие оргазма — это «признак неполноценности», так и их партнеры с целью самоутверждения.

В III группе с шизотипическим расстройством аноргазмия носила тотальный характер в 62,9% случаев и наблюдалась с самого начала половой жизни. Расстройство оргазма в 40,7% сочеталось с алибидемией, в 33,3% — с гиполибидемией, в 7,4% — с диспареунией и в 18,5% — с сексуальной аверсией. Мотивом обращения являлось не отсутствие полноценной половой жизни, а желание «как все, иметь мужа и детей», «как все, испытывать оргазм». Высказывания больных носили формальный характер без адекватной эмоциональной реакции. В клинической картине преобладала сенесто-ипохондрическая симптоматика. Они неоднократно обращались к врачам других специальностей (урологам, гинекологам, венерологам, терапевтам, неврологам) с жалобами на боли и неприятные ощущения в области различных систем организма (урогенитальной, сердечно-

сосудистой, желудочно-кишечной и др.), сопровождающихся тревожно-фобической и депрессивной симптоматикой.

Исследование половой конституции с применением «шкалы векторного определения половой конституции» показало, что в группах с невротическими расстройствами и расстройствами личности преобладали лица со слабым вариантом (62,5% и 46% соответственно), в группе с шизотипическим расстройством — со средним (41%). Полученные результаты свидетельствуют о значимой роли особенностей психосексуального развития (его задержка) и половой конституции (слабой) в формировании оргазмических расстройств.

Анализ гинекологического анамнеза показал, что лишь 20,9% женщин были здоровыми, а остальные перенесли различные заболевания: воспалительные — 19,6%, инфекции, передающиеся половым путем, — 21,9%, венерические заболевания — 1,9%, аборт — 35,2%. Полученные данные свидетельствуют о том, что негативные последствия половой жизни в анамнезе, являясь серьезным психотравмирующим фактором, вызывали чувство незащищенности, препятствующее расслаблению и доверию партнеру.

61,6% пациенток на момент обращения состояли в браке. Одинокими женщины преобладали в III группе (66,6%), что свидетельствует о социальной дезадаптации больных с шизотипическим расстройством. При изучении особенностей воспитания пациенток с аноргазмией было установлено, что 78% из них не получили адекватного полового просвещения. Эти вопросы в семьях не обсуждались вообще, а полученная информация ограничивалась лишь объяснением некоторых физиологических особенностей женщины. 18% женщин отмечали, что при обсуждении темы сексуальных отношений в основном слышали от близких об угрозе венерических заболеваний и нежелательных беременностях, встречались случаи наказания за сексуальные игры и мастурбацию.

Ретардация психосексуального развития, наблюдавшаяся во всех трех группах (43%, 80%, 41,6% соответственно), была обусловлена как определенными личностными особенностями, так и характером психической патологии. Патогенное

влияние этих факторов проявляется на самых ранних этапах формирования сексуальности. Такие характерные для тревожного типа черты, как робость, застенчивость, замкнутость, обидчивость, слабость побуждений, эмоциональная лабильность, приводят к трудностям в коммуникации, формированию суррогатных форм сексуальной активности. При истероидном расстройстве личности в силу высоких притязаний, эмоциональной лабильности, яркого фантазирования формируются оторванные от реальности тенденции в фазе выработки установок. Позже, при попытке реализовать эти тенденции, возникают как внутриличностные, так и межличностные конфликты с объектом влечения. Ощущение непризнанности, постоянная смена объектов обуславливают нарушение коммуникаций, отгороженность, противопоставление себя сверстникам. При шизоидном и шизотипическом расстройствах трудности коммуникации еще более резко выражены. В этих случаях чаще наблюдается асинхрония психосексуального становления [15]. Так, ранняя мастурбация (с 2–5 лет) при еще несформировавшемся сексуальном влечении отмечалась у 33% пациенток, страдающих шизотипическим расстройством, поздняя (после 24 лет) — у 20% пациенток со специфическими расстройствами личности.

При более детальном опросе помимо расстройства оргазма пациентки предъявляли жалобы на снижение (74,5%, 60%, 33,3% соответственно) и отсутствие влечения (40,8% в III группе), болевые ощущения при половом акте (7,7%, 26,7%, 7,4% соответственно), сексуальное отвращение к партнеру (18,5% в III группе).

При уточнении особенностей реактивности эрогенных зон (ЭП — эрогенный показатель) пациенток с невротическими и специфическими расстройствами выявляется некоторое снижение. Стимуляция их (как генитальных, так и экстрагенитальных) вызывает лишь приятные ощущения. У пациенток же с шизотипическим расстройством ЭП снижен, при этом на стимуляцию некоторых зон (в основном генитальных) пациентки реагируют либо равнодушно, либо отрицательно. В этой группе у пациенток отмечалось значительное повышение чувствительности некоторых экстрагенитальных зон (веки, обоняние и пр.), что говорит

о некоторой нестандартности их восприятия.

В связи с парной сексуальной дисфункцией по возможности привлекались партнеры для сбора информации и проведения терапевтических мероприятий, для чего учитывались личностные, конституциональные их особенности, психическое состояние и характер сексуального поведения.

В 32,3% случаев (из числа пациентов, имеющих постоянного сексуального партнера) инициатором обращения был мужчина. При обследовании их личностных особенностей выявились истероидные черты у большинства из них (63,3%). Присущие этому типу личности черты зачастую приводят к семейно-сексуальной дисгармонии в паре. Такие мужчины или не приходят на прием, или не участвуют в терапевтическом процессе, порой препятствуют этому. 36,4% мужчин, настаивающих на обращении женщины к сексологу, бывали искренне обеспокоены снижением уровня либидо у партнерши или отсутствием вагинального оргазма. Они не только присутствовали при первом посещении сексолога, но и становились сотерапевтами на протяжении всего курса предложенной терапии.

На консультацию удалось привлечь всего 62 мужчины, у 9 (14,5%) из них выявилось ускоренное семяизвержение, у 6 (9,6%) — эректильная дисфункция и у 8 (12,9%) — затрудненное семяизвержение.

Межличностные отношения в паре у 59 (62,1%) пациенток из 95, имеющих постоянного партнера, характеризовались как «неудовлетворительные», у 21 (22,1%) — как «частично удовлетворительные» и лишь у 15 (15,7%) — как «удовлетворительные». Несмотря на это женщины старались сохранить семью, что служило одной из основных причин обращения.

Лечебно-реабилитационные мероприятия у женщин с аноргазмией носили комплексный и этапный характер [6], с учетом особенностей партнерской ситуации. На первом этапе терапевтические мероприятия были направлены на коррекцию психических нарушений. Больным первой группы лечение начинали психотерапией; при устойчивости к ней у пациенток с тревожно-депрессивной симптоматикой присоединялись антидепрессанты с противотревожным или сбалансированным действием (пипо-

фезин 75 мг/сут, тианептин 37,5 мг/сут, пароксетин 20 мг/сут, моклобемид 150–300 мг/сут). Учитывая специфические побочные действия антидепрессантов, связанные с их антихолинергическим действием, среди которых сухость слизистых, в том числе половых органов, оправданным было применение специальных кремов — lubricantов. Больным с тревожно-фобическими нарушениями назначались транквилизаторы (тофизопам 150 мг/сут, Феназепам 0,75 мг/сут, Ново-Пассит 15 мл/сут). В дополнение к терапии антидепрессантами и транквилизаторами для повышения общего тонуса, сексуального влечения и реактивности пациентки с неврастениями получали ноотропы (пираретам 600 мг/сут, фенилпираретам 250 мг/сут), витамины различных групп (Е, С, А, В) и адаптогены (настойка женьшеня по 1 ч. л. 3 раза/день, элеутерококк по 1 ч. л. 3 раза/день).

Начиная с первого посещения применялась индивидуальная и парная рациональная психотерапия с элементами когнитивной и поведенческой терапии. Целью ее являлось формирование адекватного отношения как к сексуальному поведению партнера, так и собственной активности женщины, устранению факторов, препятствующих регулярной половой жизни, выявлению у партнеров установившихся стереотипов сексуального поведения. Пациенткам разъясняли характер расстройства, указывали на взаимосвязь с психическими нарушениями и ситуационными факторами. Давалась установка на повышение самооценки, укрепление уверенности в себе, восстановление собственной женской идентичности, позитивного отношения к собственному телу. Важным аспектом психотерапии являлись дезактуализация переживаний, связанных с боязнью одиночества и страхом быть покинутой партнером, поиску и выработке конструктивных способов преодоления трудностей. Характер секс-терапевтических рекомендаций зависел от сексуальных проблем и являлся сугубо индивидуальным. У этих пациенток с задержкой психосексуального развития поэтапно формировался сексуальный компонент либидо.

Во II группе у пациенток с выраженной внушаемостью, тревожной мнительностью, повышенной кон-

формностью, стремящихся к контакту с врачом, ищущих у него помощи и сочувствия, успешно применялась суггестивная психотерапия. Однако не всегда в начале лечения была достаточно эффективна психотерапия из-за острых переживаний, выраженного аффективного напряжения, тревоги и декомпенсации расстройства личности. В этих случаях психотерапии предшествовала фармакотерапия. В подгруппе с тревожным (уклоняющимся) типом при выраженных проявлениях тревоги и субдепрессии назначались антидепрессанты с анксиолитическим и седативным действием (амитриптилин 12,5 мг/сут, пипофезин 75 мг/сут), при выраженных астенических проявлениях были показаны адаптогены (настойка женьшеня по 1 ч. л. 3 раза/день, элеутерококк по 1 ч. л. 3 раза/день).

С пациентками проводился анализ взаимоотношений с родителями, взаимоотношений родителей между собой, поскольку конфликты и непонимание и в том, и в другом случае оказывали негативное влияние на формирование сексуальности, способствовали возникновению затруднений в коммуникации с противоположным полом; обсуждался приобретенный в детстве или подростковом возрасте опыт, его влияние на опыт эротических ощущений, реализацию практических навыков, свойственных различным стадиям и фазам психосексуального развития. В беседе акцент делался на повышение оценки собственной женственности, на улучшение взаимоотношений с противоположным полом вообще и с конкретным партнером в частности; пациентке указывалось на то, что необходимо уделять большее внимание сексуальным отношениям (расширять диапазон ласк и поз), фокусироваться на ощущениях и получении удовольствия в интимных контактах.

У пациенток с шизоидным расстройством личности при отсутствии выраженной тревоги назначались антидепрессанты со стимулирующим действием или сбалансированным (тианептин 37,5 мг/сут, флуоксетин 20 мг/сут, пароксетин 20 мг/сут), адаптогены в сочетании с ноотропными препаратами. Психотерапевтические мероприятия в этой группе также были направлены на преодоление трудностей в сексуальной жизни, повышение толерантности к неудачам, уменьше-

ние масштаба переживаний, разъяснение реалий и норм половой жизни, активное вовлечение как самих пациенток, так и их партнеров в процесс терапии.

В III группе при выраженных апатико-абулических проявлениях, сужении круга интересов, снижении социальной активности, алибидемии, без угрозы развития продуктивной или тревожно-депрессивной симптоматики, применялись антидепрессанты со стимулирующим эффектом (тианептин 37,5 мг/сут, флуоксетин 20 мг/сут, пароксетин 20 мг/сут). При тревожно-депрессивных состояниях применялись антидепрессанты седативного действия (амитриптилин 25 мг/сут, пипофезин 75 мг/сут). При наличии сверхценных образований и фиксированных идей, дисморфофобий, сенестопатической симптоматике назначались нейролептики (тиоридазин 10–75 мг/сут, кветиапин 50 мг/сут). Психотерапия в этой группе наименее эффективна, однако возможна работа, ориентированная «на здоровую часть личности», что становится возможно в некоторых случаях после коррекции нейролептиками.

На втором этапе на фоне снижения психопатологических проявлений составлялась программа, направленная на повышение интереса к половой жизни, пробуждение эротических, сексуальных фантазий, повышения сексуального влечения и сексуальной предприимчивости у обоих партнеров, ликвидацию ошибочных представлений о нормах половой жизни. В случае тотальной аноргазмии женщинам предлагался просмотр обучающих фильмов. При наличии в паре межличностных конфликтов, вызывающих или усугубляющих сексуальную дисгармонию, для их устранения использовались методики супружеской психотерапии.

Критериями терапевтической эффективности считались усиление полового влечения, расширение диапазона приемлемости, повышение реактивности эrogenных зон, появление эротических сновидений, редукция невротической, психопатологической симптоматики, возобновление регулярной половой жизни, улучшение межличностных отношений в паре и, главное, появление или возобновление оргазма во время полового акта или вне его при стимуляции эrogenных зон.

Результаты лечения зависели от психопатологии, выраженности полового влечения, типа аноргазмии (первичной или вторичной) и готовности пациенток и их партнеров к реализации предложенного комплекса терапии, поскольку в условиях амбулаторного сексологического приема при использовании дифференцированных лечебно-реабилитационных программ мы сталкивались не столько с неэффективностью проводимых мероприятий, сколько с их прерыванием пациентками, чаще на этапе положительной динамики.

В ходе лечения у пациенток I и II групп редуцировалась астеническая, тревожно-депрессивная и тревожно-фобическая симптоматика, улучшался фон настроения, нормализовался сон, повышалось либидо (половая предприимчивость, мастурбаторные акты), появлялись оргастические ощущения. В случае если аноргазмия носила первичный характер, при регулярном выполнении секс-тренингов (методика чувственного фокусирования (I — услаждение, II — генитальное услаждение, необязывающий коитус [16], вибротерапия



Российский университет дружбы народов
Медицинский факультет

«Ранние сроки беременности»

III Международный конгресс. Москва, РУДН, 26–28 мая 2011 г.



реклама

Status Praesens
Perfektum

+7 (499) 558-0253, www.statuspraesens.ru

и пр.), появлялся оргазм при мастурбации либо при взаимном петтинге.

Для оценки различной терапевтической эффективности применялась следующая градация:

- «полное восстановление» включало возобновление или появление оргастических ощущений, полную редукцию аффективных нарушений;
- «значительное улучшение» включало повышение сексуальной активности, появление эротических сновидений и оргазмов при мастурбации и полную или значительную редукцию аффективных нарушений;
- «незначительное улучшение» включало незначительное повышение сексуальной активности, единичные оргазмы при мастурбации и частичную редукцию аффективной симптоматики.

Лучшие результаты были достигнуты у пациенток I группы (76,9%), причем в 46,2% из них было достигнуто полное восстановление оргазмической функции, а в 25,5% наблюдалось значительное улучшение и незначительное улучшение в 5,2% случаев. У пациенток II группы положительные результаты были в 71,7% случаев (30,7% — полное восстановление, 20,5% — значительное улучшение, 20,5% — незначительное улучшение). В группе с шизотипическим расстройством в целом улучшение сексуальной функции в результате терапии достигнуто в 51,8% случаев, из них значительное улучшение произошло в 18,5%, незначительное улучшение — в 33,3%. Полного восстановления не отмечалось ни у одной пациентки.

Таким образом, в результате проведенного исследования была установлена определенная взаимосвязь между различными вариантами оргазмических дисфункций у женщин и психическими расстройствами, наблюдающимися у них. У пациенток с невротическими расстройствами преимущественно наблюдается парциальная аноргазмия, сочетающаяся с гиполибидемией, возникающей в основном на фоне астенических явлений и длительно существующей психотравмирующей ситуации. У больных со специфическими расстройствами личности оргазмические дисфункции возникают с начала половой жизни на фоне задержки психосексуального развития, патохарактерологических особенностей, неправильного воспитания и имеют как тотальный,

так и парциальный характер, сочетающиеся с гиполибидемией и диспареунией. Оргазмические дисфункции у женщин с шизотипическим расстройством в подавляющем большинстве случаев первичны и носят тотальный характер, сочетаются преимущественно с алибидемией, а в ряде случаев — с сексуальной аверсией или гиполибидемией. Выявленные закономерности определяют тактику лечебно-реабилитационных мероприятий. Так, на первом этапе терапии проводится коррекция психопатологических состояний при помощи фармако- и психотерапии; на втором и третьем этапах — социосексуальная реадaptация с использованием психотерапии, включающей секс-терапевтические тренинги. ■

Литература

1. Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний. М., 1974. 463 с.
2. Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психических больных. М.: Медицина, 1988. 487 с.
3. Агаркова Т. Е. Структура невротических расстройств у женщин при сексуальной дезадаптации супружеской пары / Актуальные вопросы сексопатологии. Тез. докл. I Всесоюзной конференции сексопатологов. М., 1986. С. 90–92.
4. Агарков С. Т. Супружеская дезадаптация. М.: УРСС, 2004.
5. Айрианиц И. Р. Сексуальные дисфункции с преобладанием гениталгий у женщин. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002.
6. Васильченко Г. С. Общая сексопатология. М.: Медицина, 1977, с. 380–391.
7. Берндт Г. Холодность женщин. М.: Общественная польза, 1912. 84 с.
8. Ботнева И. Л. Семиотика генитосегментарной составляющей / Частная сексопатология. Под ред. Г. С. Васильченко: Т. п. М., 1983, с. 281–286.
9. Ботнева И. Л. Тезисы докладов научно-практической конф. сексопатологов «Вопросы клиники, лечения и профилактики сексуальных расстройств», Н. Новгород, 21–23 апр. 1993 г. М., с. 62–63.
10. Васильченко Г. С., Решетняк Ю. А. Исследование межличностных отношений у сексологических больных. Проблемы современной сексопатологии. М., 1972, с. 161–172.
11. Екимов М. Б. Оргазмическая дисфункция у женщин как результат особых форм мастурбации. 1999, 2003.
12. Здравомыслов В. И., Анисимова З. Е., Либих С. С. Функциональная женская сексопатология. Алма-Ата: Казахстан, 1985, с. 3–9, 42–73.
13. Имелинский К. Сексология и сексопатология. М.: Медицина, 1986.

14. Крафт-Эбинг Р. Половая психопатия. СПб: Практическая медицина, 1909 (1996).
15. Кристаль В. В., Григорян С. Р. М.: PERSE, 2002, с. 590–592, 638–641, 672–675.
16. Каплан Х. Сексуальная терапия. М.: Класс, 2007.
17. Каплан Г.-И., Сэддок Б.-Дж. Клиническая психиатрия. М.: Медицина, 1994.
18. Нотхафт А. Мужчина и женщина. Т. II. Болезненные проявления полового влечения. СПб: Просвещение, 1896.
19. Рожановская З. В., Святоц А. М. К вопросу об оргазме у женщин. Материалы научно-практической конференции «Вопросы сексопатологии». М., 1969.
20. Святоц А. М. Женская сексопатология. М.: Медицина, 1974.
21. Святоц А. М. Неврозы. М.: Медицина, 1982.
22. Acuna M. J., Martin J. C., Graciani M., Cruces A., Gotor F. A Comparative Study of the Sexual Function of Institutionalized Patients with Schizophrenia. Department of Psychiatry, Hospital Universitario de Valme, Seville, Spain 2010 Apr.
23. Bitzer J., Alder J. Female sexual dysfunction Frauenklinik, Universitatsspital Basel, Basel. 2010, Mar.
24. Boardman L. A., Stockdale C. K. Sexual pain. University of Central Florida College of Medicine, Orlando, Florida 32826, USA. 2009.
25. Brice Philippa. Research article Genetics of female orgasmic dysfunction, 2005, Biologi Letters.
26. Brotto L. A., Bitzer J., Laan E., Leiblum S., Luria M. Women's sexual desire and arousal disorders. Department of Obstetrics and Gynaecology, University of British Columbia, Vancouver, Canada. 2010, Feb.
27. Clayton A. H., Hamilton D. V. Female sexual dysfunction // Psychiatr Clin North Am. 2010, Jun.
28. Jayne C., Gago B. A. Diagnosis and treatment of female sexual arousal disorder. The Center for Women's Sexual Health, Female Urology and Voiding Dysfunction Fellow, Scott Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA // Clin Obstet Gynecol. 2009, Dec.
29. Kaplan H. S. The new Sex Therapy. New York: Brunner Mazel, 1974.
30. Kinsey A. C. Sexual Behavior in the Human Female. Philadelphia: Saunders, 1963.
31. Laumann E. O. Essentials of Female Sexual Dysfunction from a Therapy Perspective: Female Orgasmic Disorder, 1999, 2006.
32. Masters W. H., Johnson V. E. Human sexual inadequacy. Boston Little Brown, 1970.
33. Verschuren J. E., Enzlin P., Dijkstra P. U., Geertzen J. H., Dekker R. Chronic disease and sexuality: a generic conceptual framework. Department of Rehabilitation Medicine, Center for Rehabilitation, University Medical Center Groningen, University of Groningen. 2010, Mar.

Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом

Е. И. Соколов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН

И. Б. Манухин, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Мочалов

О. Б. Невзоров, доктор медицинских наук, доцент

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: гормональный профиль, инсулиновый коэффициент, гестоз, толерантность к глюкозе, антитромбин III, антиагрегантная активность, тромботические осложнения, простациклин, фактор Виллебранда, уровень фибриногена, мембранстабилизаторы, Фраксипарин, Кардиомагнил, ДВС-синдром.

Частота метаболического синдрома по данным различных авторов составляет 5–20% (I. Despres, A. Marette, 1994).

Следует отметить, что ожирение входит в число основных компонентов метаболического синдрома, а число женщин с ожирением, включая беременных, прогрессивно возрастает.

Имеется значительное число работ, посвященных влиянию ожирения на течение беременности и родов. Однако единичные исследования посвящены изучению некоторых метаболических показателей. Так, Г.А.Чернуха (1987) показала нарушение гормонального профиля в системе гемостаза и липидного обмена у беременных с ожирением. В.Н.Серов с соавт. (2000) отметили у беременных с ожирением и дефицитом массы тела изменения метаболических процессов, в частности гипо- и дислипидемию, снижение толерантности к глюкозе.

Важным компонентом у беременных с метаболическим синдромом является нарушение кровотока в системе матери, обусловленное ожирением, нарушенной плацентарной недостаточностью, измененный гормональный профиль: повышенный уровень лептина, измененный инсулиновый коэффициент и измененный водно-электролитный баланс.

Однако в доступной нам литературе мы не нашли работ, которые бы связывали ожирение у беременных с нали-

чием у них метаболического синдрома.

Целью нашего исследования было изучить изменения в системе гемостаза, частоту метаболического синдрома и его коррекцию у беременных с метаболическим синдромом и определить влияние этих изменений на течение беременности и родов.

Была поставлена задача выяснить патофизиологический механизм развития гиперкоагуляции крови и повреждения эндотелия у беременных женщин с метаболическим синдромом. В исследования были включены 43 беременных с метаболическим синдромом в возрасте от 27 до 37 лет в III триместре беременности, в том числе 8 беременных, у которых развился гестоз средней степени тяжести. В качестве контроля наблюдалось 15 здоровых беременных аналогичного срока беременности. Всем беременным проведено клиническое обследование с включением перорального нагрузочного теста на толерантность к глюкозе. Критериями включения беременных основной группы были: артериальная гипертензия, висцеральное ожирение, гиперинсулинемия и гипергликемия.

Лабораторные исследования

Кровь брали из локтевой вены натощак с добавлением антикоагулянта 0,6% раствора этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА). Определяли уровень фибриногена, антитромбина III (АТ III), толерантность плазмы к гепарину, фибринолитическую активность крови, содержание тромбосана В2, цАМФ в тромбоцитах

и простациклинах. Количественные показатели агрегации тромбоцитов оценивали по спонтанной агрегации индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) и коллагеном, определяли инсулин крови. Для определения агрегации тромбоцитов брали кровь в пробирки, содержащие 3,8% раствор цитрата натрия в разведении 9:1. Оценку количественных характеристик скорости и интенсивности агрегации проводили на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе агрегации с применением программного обеспечения. Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализировали агрегационную кривую, записанную в течение 10 минут без индукторов. В качестве индуктора агрегации использовали раствор АДФ в концентрациях 1×10^{-5} М, % и 1×10^{-7} М, %, коллаген, фактор активации тромбоцитов, адреналин 10^{-4} М, аггристин. Протокол исследования агрегации тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме включал измерение максимальной скорости агрегации в процентах. NO определялось с помощью методики определения нитритов NO_2 и нитратов как продуктов метаболизма оксида азота в сыворотке крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Shimatsu. Сыворотка крови замораживалась и хранилась при температуре -70 градусов. При проведении анализа сыворотку размораживали, разводили эквивалентным количеством, буфер и белки удаляли фильтрованием через фильтр UltraFree Units на центрифуге при 5 тысячах оборотов в минуту в течение

Таблица 1

Система гемостаза в контрольной группе и у больных с метаболическим синдромом

Показатель	Контрольная группа	Больные с метаболическим синдромом	После проведенного лечения
Фибриноген, г/л	2,36 ± 0,10*	3,74 ± 0,11*	2,8 ± 1,6*
Толерантность плазмы к гепарину, с	948,0 ± 14,0*	724 ± 13,0*	820,4 ± 12,0*
Время рекальцификации плазмы, с	286,0 ± 11,0*	268 ± 12,0	275,6 ± 11,5*
АТ III, мг/л	37,6 ± 1,5*	27,3 ± 0,9*	33,5 ± 1,3*
Фибринолитическая активность крови, %	20,3 ± 0,9*	11,2 ± 0,8*	17,9 ± 1,1*
Индекс внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, %	1,04 ± 0,03*	2,6 ± 0,1*	1,4 ± 0,1*
Агрегация тромбоцитов, индуцированная:			
• АДФ 1×10 ⁻⁵ М, %	61,0 ± 4,3*	79,1 ± 2,4	70,7 ± 1,8*
• АДФ 1×10 ⁻⁷ М, %	4,2 ± 0,17*	10,3 ± 0,2*	6,8 ± 0,4*
• коллагеном, %	57,0 ± 4,4*	69,0 ± 2,2*	63,0 ± 2,3*
• фактором активации тромбоцитов, %	14,5 ± 1,0*	22,3 ± 1,3*	17,5 ± 1,1*
• адреналином 10 ⁻⁴ М:			
– 1-я волна, %	13,4 ± 1,1*	30,2 ± 1,8*	23,2 ± 1,5*
– 2-я волна, %	59,3 ± 2,1*	79,2 ± 2,4*	69,2 ± 1,8*
• аггристином, %	57,2 ± 2,0*	77,4 ± 2,1*	67,4 ± 2,5*
Бета-тромбоглобулин, нг/мл	29,2 ± 1,9*	38,0 ± 2,2*	34,2 ± 2,2*
Тромбоцитарный фактор IV, с	14,9 ± 0,9*	18,9 ± 0,9*	16,9 ± 0,7*
Тромбоксан В2 в плазме, пг/мл	31,0 ± 3,1*	37,0 ± 2,9*	34,5 ± 2,6*
цАМФ в тромбоцитах, пмоль/3×10 клеток	4,1 ± 0,4*	3,0 ± 0,3*	3,5 ± 0,4*
6-кето-PGF ₁ -альфа в плазме, пг/мл	65,0 ± 4,2*	51,0 ± 2,9*	59,0 ± 3,1*
6-кето-PGF ₂ -альфа/тромбоксан В2	2,1 ± 4,7*	1,4 ± 0,2*	1,8 ± 0,3*
Фактор Виллебранда:			
• Ед/мл	1,04 ± 0,1*	2,18 ± 0,14*	1,75 ± 0,075*
• %	104 ± 8,9*	221 ± 8,0*	175,9 ± 7,6*

* Изменение показателя является достоверным, $p < 0,05$.

ние 15 минут. Количественный анализ проводили при сравнении с внешним стандартом при длине волны 214 нм с последующим учетом разведения.

Результаты исследования

Физиологическая беременность сопровождается значительными изменениями в системе гемостаза. Для решения вопроса о развитии гиперкоагуляции крови в условиях осложненной беременности мы провели исследование системы гемостаза и функциональной активности крови у беременных основной и контрольной группы. Из табл. 1 видно, что в контрольной группе уровень фибриногена 2,36, а в основной группе 3,74, толерантность плазмы к гепарину в контрольной группе равна 948,0, а в основной группе 724,0. Очень важным показателем является уровень АТ III. В контрольной группе он составляет 37,6, а в основной группе — 27,3. Увеличение уровня фибриногена в основной группе является одним из важных звеньев

нарушения микроциркуляции, которая сопровождается блокадой транспорта веществ, в частности нарушения доставки к плоду кислорода, глюкозы, липидов, белков. Нарушение проницаемости мембран сопровождается при этом изменением характера окислительных процессов, в частности повышением уровня анаэробного окисления, развитием ишемических и дистрофических изменений в тканях плода. Клинически это проявляется снижением веса плода, асфиксией его. Большую опасность развития тромбозов во время беременности представляет собой сочетание высокого уровня фибриногена и сниженного показателя АТ III. Известно, что антикоагулянтная активность крови обеспечивается целым рядом биохимических факторов. Одним из наиболее активных антикоагулянтов является плазменный кофактор гепарина АТ III. Он является универсальным ингибитором почти всех ферментных факторов свертывания крови (особенно тромбина и фак-

тора Ха). Критическое снижение уровня АТ III у беременных в основной группе вызывает преэкламптическое состояние. Сопоставляя количественные показатели агрегации тромбоцитов у здоровых женщин и у беременных с метаболическим синдромом, мы отметили существенные различия. С чем связаны эти изменения? Важную роль играют изменения физико-химических свойств тромбоцитов в условиях беременности и инсулинорезистентности. Возникающая ишемия в органах и тканях нарушает энергетический потенциал тромбоцитов с развитием деполимеризации мембраны, соответствующей потерей клеткой одной из форм «свободной энергии», т.е. энергии трансмембранного потенциала. Агрегация тромбоцитов у больных с метаболическим синдромом, индуцированная АДФ, значительно повышается — до 79,1% (у здоровых лиц 61,0%). Достоверно повышается агрегация тромбоцитов, стимулированная коллагеном — до 69,0% (у здоровых лиц 57,0%). Коллаген-индуцированная агрегация очень важна, так как в случае незначительного морфологического изменения стенки сосуда возникают условия для образования внутрисосудистого тромбоцитарного тромба. Повреждение эндотелия с обнажением коллагена является важным пусковым фактором агрегации тромбоцитов. При метаболическом синдроме у беременных значительно изменяется агрегация тромбоцитов под влиянием адреналина. Если у здоровых женщин с физиологической беременностью она составляет 13,4%, то при метаболическом синдроме она повышается до 30,2%. Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов у беременных с метаболическим синдромом свидетельствует о резком повышении чувствительности рецепторного аппарата тромбоцитов к адреналину. Из этого следует, что даже незначительные эмоциональные стрессы, умеренная физическая нагрузка могут провоцировать активацию агрегации тромбоцитов с возможным прогрессированием до развития преэкламптического состояния. Патологической основой изменения агрегации тромбоцитов при гестозе является нарушение активности цАМФ клетки. Именно высокий уровень цАМФ тромбоцитов позволяет ему сохранить функциональную жизнеспособность: обмен веществ, энергии и обмен информации. У беременных контрольной группы

уровень цАМФ тромбоцитов составляет $4,1 \text{ пмоль}$ (3×10^8 клеток), у женщин с метаболическим синдромом уровень цАМФ снижается до $3,0 \text{ пмоль}$ (3×10^8 клеток). Гестоз характеризуется повышенным уровнем фибронектина, который постоянно взаимодействует с тромбоцитами. В норме его содержание составляет $4 \text{ мг} \times 10^9$ клеток. В тромбоцитах он ассоциируется с альфа-гранулами и высвобождается из них после стимуляции тромбином или коллагеном, способствуя адгезии клеток коллагеном. Это играет важную роль при активации гемостатического процесса. Также при гестозе обнаруживается низкое содержание АТ III, на долю которого приходится около 80% всей первичной антикоагулянтной активности крови. У беременных с гестозом обнаруживались высокие титры бета-тромбоглобулина и фактора IV тромбоцитов. Важную роль в предупреждении развития избыточной коагуляции крови при беременности клиницисты придают состоянию эндотелия. Антитромбогенные свойства стенки сосудов обеспечиваются воздействием целого ряда компонентов: 1) простациклина, являющегося ингибитором агрегации тромбоцитов и обеспечивающего выраженный эффект вазодилатации; 2) антикоагулянтов (АТ III и альфа-2-макроглобулин); 3) проактиватора плазминогена, вырабатывающегося в сосудах; 4) тромбо модулина, образующегося на поверхности эндотелиальных клеток. У здоровых лиц тромбоциты не прилипают к неповрежденному эндотелию. При повреждении же эндотелия тромбоциты легко прилипают к субэндотелию, что обусловлено снижением содержания глюкозаминогликанов и простациклина, синтезируемого эндотелием. Уровень простациклина у здоровых лиц при беременности составляет $65,0 \text{ пг/мл}$, у беременных с метаболическим синдромом он снижается до $51,0 \text{ пг/мл}$. Открытие продукции NO эндотелиальными клетками в 80-е годы еще раз подтвердило огромное морфофункциональное значение эндотелия, который ранее рассматривался как пассивная разделительная поверхность между кровью и экстраваскулярным пространством. NO обладает множеством функций, среди которых главными является поддержание нормальной функции сосудов и полноценная адаптация кардиоваскулярной системы к беременности. NO обладает вазодилатирующей антиагрегантной

активностью, а также является ингибитором митогенеза. Для выяснения значимости уровня NO у беременных в развитии гиперкоагуляции крови мы сопоставили его количественные показатели у беременных основной и контрольной группы. У лиц контрольной группы уровень NO составляет $23,2$, а у лиц основной группы величина его снижается до $21,16$. При этом очень важно отметить, что уровень NO повышается только через 6 месяцев после родов до $25,57$. Это свидетельствует о том, что нарушение эндотелиальной функции обусловлено именно беременностью. У больных с гестозом происходит значительное повреждение эндотелия, увеличивает гипоксия и циркуляция свободных радикалов, а также агрессивных форм кислорода. При этом NO расходуется на связывание свободных радикалов, в результате чего страдает одна из важных его функций — вазодилатирующая и антиагрегантная.

Уровень АТ III значительно снижен, и это дает возможность увеличивать тромботическую активность крови (табл. 1). К этому же добавляется и снижение фибринолитической активности крови: если у контрольной группы она составляет $20,3\%$, то при метаболическом синдроме она снижается до $11,2\%$. Особую значимость приобретает повышение чувствительности тромбоцитов к различным агрегантам (коллагену, адреналину и АДФ), что при различных видах патологии, например гестозе, может приводить к тромботическим осложнениям. Имеет также важное значение сниженный у беременных с метаболическим синдромом цАМФ в тромбоцитах до 3×10^8 клеток пмоль, в то время как у лиц контрольной группы этот показатель составляет $4,1 \times 10^8$ клеток пмоль. Важное значение в вопросах тромботической активности имеет сниженный уровень простациклина (6-кeto-PGF₁-альфа в плазме — пг/мл), если у лиц контрольной группы выработка простациклина составляет 65 пг/мл , то у беременных с метаболическим синдромом уровень простациклина снижен до 51 пг/мл . Увеличивается в крови фактор Виллебранда, у беременных с метаболическим синдромом он составляет $2,18 \text{ ед/мл}$, а у лиц контрольной группы $1,04 \text{ ед/мл}$, усиливая таким образом агрегационную способность тромбоцитов. Таким образом, сочетанное воздействие высокого уровня фибриногена и уве-

личение агрегационной активности тромбоцитов, сочетающееся со сниженными такими показателями, как АТ III и простациклин, способствуют развитию тромбеморрагического синдрома у беременных с метаболическим синдромом и является одним из пусковым механизмом присоединения гестоза.

С целью снижения перинатального риска и частоты возникновения других осложнений беременности у ряда больных метаболическим синдромом проводилась комплексная терапия, которая включала в себя:

- 1) гипохлоридную белковую диету с включением продуктов, богатых «естественными» антиоксидантами (чернослив, изюм, черника, черная смородина);
- 2) один из препаратов группы «синтетических» антиоксидантов: витамин Е (300 мг/сут), аскорбиновая кислота (100 мг/сут), глутаминовая кислота (3 г/сут);
- 3) препараты группы мембранстабилизаторов, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты: Эссенциале форте Н по 2 капсулы — 3 раза, Липостабил по 2 капсулы — 3 раза и пищевую добавку Эйконол по 1 капсуле 1–2 раза в день;
- 4) антикоагулянтную терапию (Фраксипарин $0,3$ или $0,6 \text{ мл/сутки}$ п/к в зависимости от показателей гемостазиограммы);
- 5) антиагрегантную терапию — Кардиомагнил 75 мг/сут .

Больным проводилось лечение Кардиомагнилом 75 мг — 1 раз в день и Фраксипарином $0,3$ – $1,2$ раза в день. В основе механизма действия ацетилсалициловой кислоты лежит необратимое ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1), в результате чего блокируется синтез тромбоксана А₂ и подавляется агрегация тромбоцитов. Фраксипарин проявляет высокую способность к связыванию с белком плазмы крови АТ III. Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал надропарина. Антитромботический эффект надропарина включает активацию ингибитора превращения тканевого фактора (TFPI), активацию фибринолиза посредством прямого высвобождения активатора тканевого плазминогена из эндотелиальных клеток и модификацию реологических свойств крови (снижение вязкости крови

Таблица 2

Показатели гемостаза у беременных с метаболическим синдромом на фоне проведенной терапии

Показатель	Контрольная группа (здоровые беременные)	Больные с метаболическим синдромом	После проведенного лечения
Гематокрит, %	33,0 ± 0,7	35,7 ± 0,8**	36,1 ± 0,6*
Время свертывания крови, мин	4,1 ± 0,1	5,3 ± 0,5**	4,3 ± 0,1*
Число тромбоцитов, 10 ⁹	205,3 ± 4,0	213,4 ± 5,0*	207,7 ± 4,3*
Фибриноген, г/л	2,9 ± 0,10	3,1 ± 0,2	3,9 ± 0,41*
Время рекальцификации, с	286,0 ± 11,0	101,2 ± 1,3**	97,6 ± 1,8*
Протромбиновый индекс, %	104,0 ± 1,3	100,5 ± 1,1	103,7 ± 1,2
Толерантность плазмы к гепарину, мин	14,2 ± 0,1	6,6 ± 0,1**	5,6 ± 0,1*
Фибринолитическая активность, %	8,2 ± 0,3	5,5 ± 0,4**	6,4 ± 0,5*
Д-димер, мг/л	0,2 ± 0,07	0,2 ± 0,06	0,3 ± 0,04
МНО	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,1	3,1 ± 0,1

* Разница достоверна между группами до и после лечения.

** Разница достоверна по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

Осложнения данной беременности у женщин с метаболическим синдромом

Осложнения	Беременные с метаболическим синдромом, n = 43, (%)	Контрольная группа, n = 15, (%)
Угроза прерывания беременности	9 (20,9%)	2 (13,3%)
Ранний токсикоз	11 (25,5%)	2 (13,3%)
Гестоз	23 (53,4%)	1 (6,6%)
СЗРП (синдром задержки развития плода)	12 (27,9%)	3 (20,0%)
Переношенная беременность	5 (11,6%)	1 (6,6%)
Крупный плод	13 (30,2%)	2 (13,3%)
Анемия беременных	12 (27,9%)	3 (20,0%)
ХФПН (хроническая фетоплацентарная недостаточность)	11 (25,5%)	1 (6,6%)

Таблица 4

Осложнения родов у рожениц с метаболическим синдромом

Характер осложнений	Роженицы с метаболическим синдромом, n = 43, (%)	Контрольная группа, n = 15, (%)
Аномалии родовой деятельности (I и II слабость)	12 (27,9%)	2 (13,3%)
Кровотечение в послеродовом периоде	4 (9,3%)	–
Несвоевременное излитие околоплодных вод	21 (48,8%)	4 (26,6%)
Крупный плод	16 (37,2%)	1 (6,6%)
Клинически узкий таз	4 (9,3%)	–

и увеличение проницаемости мембран тромбоцитов и гранулоцитов). Надропарин кальций характеризуется более высокой анти-Ха-факторной активностью по сравнению с анти-Па-факторной или антитромботической активностью и обладает как немедленной, так и продленной антитромботической активностью.

На фоне проводимого лечения отмечается улучшение состояния беременных и снижение показателей, представленных на гемостазиограмме,

а также улучшение биохимических показателей у беременных с метаболическим синдромом на фоне проведенной терапии (табл. 2).

Таким образом, функциональная активность эндотелия при беременности (особенно при гестозе) резко нарушается. Оксидативный стресс во время беременности, особенно у женщин с метаболическим синдромом, стимулирует выработку эндотелина с соответствующим развитием гипертензии. Следовательно, дис-

функция эндотелиальных клеток стимулирует выброс эндотелина, тромбосана, ангиотензина II, тормозит продукцию оксида азота и приводит к ишемии плаценты, присоединению гестоза (табл. 1).

Исход беременности и родов прослежен у 58 женщин, поступивших в отделение патологии беременных родильного дома ГKB № 70 г. Москвы. Контрольную группу составили данные течения беременности и родов у 15 женщин с метаболическим синдромом.

Анализ течения беременности у женщин с метаболическим синдромом свидетельствует о том, что беременность часто протекает с различными осложнениями, представленными в табл. 3.

Значительный интерес представляет анализ течения родов у женщин с метаболическим синдромом. Данные представлены в табл. 4.

Характерной особенностью течения родов у женщин с метаболическим синдромом является несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, крупный плод и кровотечение в третьем периоде родов.

Так, у рожениц с метаболическим синдромом средняя величина кровотечения составила 600–900 мл (у одной роженицы из этой группы кровотечение составило 1100 мл). Во всех случаях обеспечивалось использование консервативных методов лечения.

Высокий процент кровотечений у рожениц с метаболическим синдромом возможно объяснить нарушением сократительной способности матки, о чем свидетельствует значительная частота аномалии родовой деятельности.

Особый интерес заслуживает частота оперативного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом. Если по родильному дому № 70 частота кесарева сечения составляет по годам 22–23%, то у женщин в нашем исследовании она составила 33,6%.

Показаниями для операции кесарева сечения были: клинически узкий таз, тяжелая форма гестоза, упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции.

Таким образом, частота метаболического синдрома у женщин с ожирением составила 89,2%. Метаболический синдром неблагоприятно отражается на течении беременности и родов, что является причиной значительного увели-

чения частоты оперативных вмешательств, особенно родоразрешения путем операции кесарева сечения. Проведенный анализ дает основания относить беременных с метаболическим синдромом к группе высокого риска по развитию гестоза и осложнения течения родов.

Выводы

1. Метаболические изменения у женщин во время беременности (повышение уровня артериального давления, гипергликемия, инсулинорезистентность) создают угрозу развития гестоза.
2. В патогенезе ДВС-синдрома (диссеминированного внутрисосудистого свертывания) у беременных с метаболическим синдромом играют роль повреждение эндотелия сосудов, повышение агрегации тромбоцитов и нарушение реологических свойств крови.
3. Для лечения ДВС-синдрома у беременных с метаболическим синдромом в состав комплексной терапии необходимо включать антиагреганты и антикоагулянты. Проведение комплексной терапии с включением антиагрегантов и антикоагулянтов

является патогенетически обоснованной профилактикой присоединения гестоза и позволяет не допустить или отсрочить присоединение гестоза и значительно улучшить исходы беременности и родов. ■

Литература

1. Архипов В. В., Каюпова Г. Ф., Саматова З. А. Течение беременности и родов, состояние плода и новорожденного у женщин с ожирением // Здравоохран. Башкортостан. 1999, № 3, с. 33–34.
2. Беловицкая Н. Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза у больных ИНСД с ИБС. М., 1990, с. 144.
3. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. 2001, 2, 56–60.
4. Василенко А. Изменение тромбоцитарного и прокоагулянтного звеньев гемостаза у больных с артериальной гипертензией // Врачебное дело. 1992, № 8, с. 65–66.
5. Гинзбург М. М., Козуница Ч. С., Крюков Н. Н. Ожирение и метаболический синдром. М., 2000, с. 14–15.
6. Мамедов М. Н. Клинико-биохимические особенности и пути медикаментозной коррекции метаболического синдрома. Дисс. д.м.н. М., 2001.
7. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. 2004, с. 9.
8. Чернуха Г. Е. Клиническое значение нарушений показателей гомеостаза у беременных с ожирением. Дисс. к.м.н. М., 1987.
9. Bernardi F., Marchetti G., Pinotti M., Arcieri P. Factor VII gene Polymorphisms Contribute About One Third of the Factor VII Level Variation in Plasma // Atherosclerosis, Thrombosis and vascular Biology. 1996, v. 16, № 1, 72–78.
10. Bray G. A. Obesity. Part I. Pathogenesis // West J. Med. 1988, v. 194, № 4, p. 429–441.
11. Despres J. P. The impact of overstate on the multifactorial risk profile of abdominally obese patients // Diabetes, 1998, 48, 1, 307.
12. Edwards L. E., Hellerstedt W. L., Alton I. R. et al. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal-weight woman: effects of gestational weight change // Obstet. Gynec. 1996, № 87 (3), p. 389–394.
13. Galtier-Derenze F., Bringer Y. Maternal overweight and pregnancy // Diabetes Metab. 1997, v. 23, № 6, p. 192–195.
14. Goldenberg R. L., Tamura T. Pregnancy weight and pregnancy outcome // JAMA. 1996, № 275 (14), p. 1127–1128.
15. Stico-Rahm A., Niman B., Hamsten A., Nilsson Y. Secretion of plasminogen activator inhibitor 1 from cultured human umbilical vein endothelial cells is included by very low density lipoprotein // Atherosclerosis. 1990, 10: 1067–1073.

К XVIII Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство» готовится ИЗДАНИЕ XII ВЫПУСКА ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФРЛ)



К Конгрессу готовится XII выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (ФРЛ). Издание выпускается с 2000 г. под редакцией главного внештатного специалиста терапевта Минздравсоцразвития России академика РАМН Чучалина А. Г. Ежегодно обновляемое ФРЛ прежде всего направлено врачам, работающим в системе первичной медико-санитарной помощи, и является одним из современных инструментов непрерывного образования специалистов сферы здравоохранения.

Текст Руководства структурирован в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и содержит обновленные сведения по рациональному использованию лекарственных средств (ЛС), основанные на принципах доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов. В приложениях изложены сведения о взаимодействии ЛС, особенностях их применения при заболеваниях печени и почек, при беременности и кормлении грудью, данные о рациональном лечении пневмоний, анемий, заболеваний в стоматологии, представлены факторы риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний, рассмотрены элементы здорового образа жизни и другие вопросы.

В ФРЛ приведены только ЛС, включенные в «Государственный реестр лекарственных средств». Для удобства работы с Руководством отмечены ЛС «Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» [I] и «Перечня лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи» [II]. Все главы Руководства содержат ссылки на Интернет-ресурсы российских НИИ, учреждений, клиник и кафедр, общественных научных организаций/ассоциаций, англоязычных европейских/американских ассоциаций специалистов. Это дает возможность получить дополнительные сведения о ЛС, ознакомиться с рекомендациями и стандартами ведения больных, публикациями по проблемам диагностики и лечения отдельных заболеваний.

Уникальный характер издания позволяет врачам различных специальностей сделать свою работу более эффективной и соответствующей требованиям современной медицинской практики. Руководство также представляет интерес для организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

По вопросам приобретения обращайтесь по адресу:

109153, Москва, а/я 52, РИЦ «Человек и лекарство»
Тел./факс: +7 (499) 267-50-04
E-mail: stend@medlife.ru

Форма заявки на приобретение и квитанция
будут размещены на сайте
<http://www.medlife.ru>

реклама

Таблица

Соотношение частых и редких причин аномальных маточных кровотечений в различные возрастные периоды (по М. Т. Mazur и R. J. Kurman [26] с изменениями)*

Возрастной период	Причины аномальных маточных кровотечений
Подростковый	Часто: дисфункциональные кровотечения (ановуляторный цикл), осложнения беременности Редко: хронический эндометрит, патология гемостаза, соматические заболевания
Репродуктивный	Часто: осложнения беременности, хронический эндометрит, дисфункциональные кровотечения (ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы, нерегулярное/неполное отторжение эндометрия, органная патология (лейомиома, полипы эндометрия и цервикального канала), экзогенные гормоны (оральные контрацептивы, прогестины), соматические заболевания Редко: гиперплазия эндометрия, опухоли (рак тела и шейки матки), патология гемостаза
Перименопаузальный	Часто: дисфункциональные кровотечения (ановуляторные циклы), органная патология (гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия и цервикального канала), экзогенные гормоны (оральные контрацептивы, прогестины, заместительная гормональная терапия) Редко: осложнения беременности, хронический эндометрит, аденомиоз, опухоли (рак шейки и тела матки, саркома), патология гемостаза, соматические заболевания
Постменопаузальный	Часто: атрофические изменения, органная патология (гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия), опухоли (рак тела матки), экзогенные гормоны (заместительная гормональная терапия, прогестины, в том числе терапия рака молочной железы) Редко: хронический эндометрит, саркома, патология гемостаза, соматические заболевания

* Е. Б. Рудакова, А. А. Лузин, С. И. Мозговой. Аномальные маточные кровотечения // Лечащий Врач. 2009. № 3.

Таблица

Алгоритмы диагностического поиска причин аномальных маточных кровотечений*

Гинекология: Национальное руководство (2008) [39], Отраслевые стандарты (1999) [42]	ACOG Practice Bulletin (2001) [1], SOGC (2001) [37]
Основные методы	
Общий, биохимический анализ крови	Общий анализ крови, глюкоза крови
Время свертывания, количество тромбоцитов	Коагулограмма
Бета-хорионический гонадотропин	Бета-хорионический гонадотропин, пролактин, дигидроэпиандростерон-сульфат, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин
Кольпоскопия	Цитологическое исследование (ПАП-тест)
Трансвагинальное УЗИ (гидросонография, доплерометрия органов малого таза)	Трансвагинальное УЗИ, гидросонография
Анализ на дисбиоз половых путей	Анализ на дисбиоз половых путей
Аспирационная биопсия эндометрия	—
Тесты функциональной диагностики	—
Дополнительные методы	
Раздельное диагностическое выскабливание	Диагностическое выскабливание (D&C) либо аспирационная биопсия (endometrial sampling) эндометрия
Гистероскопия	Гистероскопия
Гистеросальпингография	Лабораторный скрининг в случае АМК на фоне анемии тяжелой степени: Первичный скрининг: 1. Развернутый анализ крови 2. Время кровотечения, фибриноген 3. Протромбиновое время; активированное частичное тромбопластиновое время Вторичный скрининг: 4. Фактор Виллебранда, факторы VIII, XI, агрегация тромбоцитов
Лапароскопия	
Ангиография и МРТ органов малого таза	
Коагулограмма	
Лютеинизирующий и фолликулстимулирующий гормон, пролактин, эстрадиол, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, Cancer-antigen-125	
* Е. Б. Рудакова, А. А. Лузин, С. И. Мозговой. Аномальные маточные кровотечения // Лечащий Врач. 2009. № 3.	

Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства

В. Н. Кузьмин, доктор медицинских наук, профессор

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет, миома матки, гипоксия плода, фетометрия.

Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) представляет собой симптомокомплекс, при котором возникают различные нарушения, как со стороны плаценты, так и со стороны плода, вследствие различных заболеваний и акушерских осложнений. Разнообразие вариантов проявления ФПН, частота и тяжесть осложнений для беременной и плода, преобладающее нарушение той или иной функции плаценты зависят от срока беременности, силы, длительности и характера воздействия повреждающих факторов, а также от стадии развития плода и плаценты, степени выраженности компенсаторно-приспособительных возможностей системы «мать–плацента–плод».

Причины возникновения ФПН

ФПН может развиваться под влиянием различных причин. Нарушения формирования и функции плаценты могут быть обусловлены заболеваниями сердца и сосудистой системы беременной (пороки сердца, недостаточность кровообращения, артериальная гипертензия и гипотензия), патологией почек, печени, легких, крови, хронической инфекцией, заболеваниями нейроэндокринной системы (сахарный диабет, гипо- и гиперфункция щитовидной железы, патология гипоталамуса и надпочечников) и целым рядом других патологических состояний. ФПН при анемии обусловлена снижением уровня железа как в материнской крови, так и в самой плаценте, что приводит к угнетению активности дыхательных ферментов и транспорта железа к плоду. При сахарном диабете нарушается метаболизм,

выявляются гормональные расстройства и изменения иммунного статуса. Склеротическое поражение сосудов приводит к уменьшению поступления артериальной крови к плаценте. Важную роль в развитии ФПН играют различные инфекционные заболевания, особенно протекающие в острой форме или обостряющиеся во время беременности. Плацента может быть поражена бактериями, вирусами, простейшими и другими возбудителями инфекции.

Немаловажное значение в формировании ФПН имеет патология матки: эндометриоз, гипоплазия миометрия, пороки развития матки (седловидная, двурогая). Фактором риска ФПН следует считать миому матки. Однако риск ФПН у беременных с миомой матки различен. К группе с высоким риском относят первородящих в возрасте 35 лет и старше с преимущественно межмышечным расположением миоматозных узлов больших размеров, особенно при локализации плаценты в области расположения опухоли. Группу с низким риском ФПН составляют молодые женщины до 30 лет без тяжелых экстрагенитальных заболеваний, с небольшими миоматозными узлами преимущественно подбрюшинного расположения в дне и теле матки. Среди осложнений беременности, наиболее часто сопутствующих ФПН, ведущее место занимает гестоз. Угрозу прерывания беременности следует одновременно рассматривать и как причину, и как следствие ФПН. В связи с различной этиологией ФПН при угрозе прерывания беременности патогенез этого осложнения имеет различные варианты, а прогноз для плода зависит от степени развития защитно-приспособительных реакций. При низком расположении или предлежании плаценты васкуляриза-

ция субплацентарной зоны снижена. Более тонкая стенка нижнего сегмента матки не обеспечивает необходимых условий для достаточной васкуляризации плацентарного ложа и его нормального функционирования. Относительно часто при данной патологии происходит отслойка плаценты, сопровождающаяся кровопотерей. Многоплодная беременность представляет естественную модель ФПН в результате неадекватного обеспечения потребностей двух и более плодов. В основе ФПН при изосерологической несовместимости крови матери и плода чаще всего лежат процессы нарушения созревания плаценты. У плода развивается анемия и гипоксия, возникает задержка развития из-за нарушений процессов синтеза белка и снижения активности ферментов. Функциональное состояние плаценты во многом обусловлено степенью ее развития в соответствии с гестационным сроком и сохранностью защитно-приспособительных механизмов. Соответствие зрелости плаценты гестационному сроку является одним из наиболее важных условий обеспечения адекватного развития плода и его защиты. Несомненно, что поздний возраст беременной (старше 35 лет) или, наоборот, юный возраст (до 17 лет),отягощенный анамнез (аборты, воспалительные заболевания), вредные привычки, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, плохое питание, социальная незащищенность и бытовая неустойчивость также способствуют осложненному формированию плаценты и нарушению ее функции [1].

Клиническая практика и результаты научных исследований свидетельствуют о многофакторной природе ФПН. В связи с этим практически невозможно выделить какой-либо единствен-

ный фактор развития данного осложнения. Перечисленные патологические состояния не в одинаковой мере оказывают влияние на развитие ФПН. Чаще всего в развитии этой патологии участвуют несколько этиологических факторов, один из которых может быть ведущим. Патологические изменения, которые происходят при ФПН, приводят к уменьшению маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока; снижению артериального кровоснабжения плаценты и плода; ограничению газообмена и метаболизма в фетоплацентарном комплексе; нарушению процессов созревания плаценты; снижению синтеза и дисбалансу гормонов плаценты. Все эти изменения подавляют компенсаторно-приспособительные возможности системы «мать—плацента—плод», замедляют рост и развитие плода, обуславливают осложненное течение беременности и родов (угроза преждевременного прерывания беременности, гестоз, преждевременные и запоздалые роды, аномалии родовой деятельности, преждевременная отслойка плаценты и др.) [5].

В результате воздействия повреждающих факторов и реализации патогенетических механизмов, приводящих к ФПН, закономерно развивается гипоксия плода. На начальных ее этапах у плода активизируются вазопрессорные факторы, повышается тонус периферических сосудов, отмечается тахикардия, увеличивается частота дыхательных движений, повышается двигательная активность, возрастает минутный объем сердца.

Дальнейшее прогрессирование гипоксии приводит к смене тахикардии брадикардией, появляется аритмия, уменьшается минутный объем сердца. Адаптационной реакцией на гипоксию является перераспределение крови в пользу мозга, сердца и надпочечников с одновременным уменьшением кровоснабжения остальных органов. Параллельно угнетается двигательная и дыхательная активность плода [5].

Классификация ФПН

ФПН целесообразно классифицировать с учетом состояния защитно-приспособительных реакций на компенсированную, субкомпенсированную, декомпенсированную [3].

Компенсированная форма ФПН характеризуется начальными проявлениями патологического процесса в фетоплацентарном комплексе.

Защитно-приспособительные механизмы активизируются и испытывают определенное напряжение, что создает условия для дальнейшего развития плода и прогрессирования беременности. При адекватной терапии и ведении родов возможно рождение здорового ребенка.

Субкомпенсированная форма ФПН характеризуется усугублением тяжести осложнения. Защитно-приспособительные механизмы испытывают предельное напряжение (возможности фетоплацентарного комплекса при этом практически исчерпаны), что не позволяет обеспечить их реализацию в достаточной степени для адекватного течения беременности и развития плода. Увеличивается риск возникновения осложнений для плода и новорожденного.

При декомпенсированной форме ФПН имеет место перенапряжение и срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, которые уже не обеспечивают необходимых условий для дальнейшего нормального прогрессирования беременности. В фетоплацентарной системе происходят необратимые морфофункциональные нарушения. Существенно возрастает риск развития тяжелых осложнений для плода и новорожденного (включая их гибель). Клиническая картина ФПН проявляется в нарушениях основных функций плаценты.

Задержка внутриутробного развития плода

Об изменении дыхательной функции плаценты свидетельствуют в основном симптомы гипоксии плода. При этом вначале беременная обращает внимание на повышенную (беспорядочную) двигательную активность плода, затем на ее уменьшение или полное отсутствие. Наиболее характерным признаком хронической ФПН является задержка внутриутробного развития плода. Клиническим проявлением задержки внутриутробного развития плода является уменьшение размеров живота беременной (окружность живота, высота стояния дна матки) по сравнению с нормативными показателями, характерными для данного срока беременности.

При симметричной форме задержки внутриутробного развития, которая развивается с ранних сроков беременности, отмечается пропорциональное отставание длины и массы тела плода. При этом количественные показатели

фетометрии имеют более низкие значения по сравнению с индивидуальными колебаниями, характерными для данного срока беременности.

Асимметричная форма задержки внутриутробного развития характеризуется непропорциональным развитием плода. Эта форма чаще всего возникает во II или в III триместре беременности и проявляется отставанием массы тела плода при нормальной его длине. Преимущественно уменьшаются размеры живота и грудной клетки плода, что связано с отставанием развития паренхиматозных органов (в первую очередь печени) и подкожной жировой клетчатки. Размеры головы и конечностей плода соответствуют показателям, характерным для данного срока беременности.

Нарушения функций плаценты

Отражением нарушений защитной функции плаценты при ослаблении плацентарного барьера является внутриутробное инфицирование плода под действием проникающих через плаценту патогенных микроорганизмов. Возможно также проникновение через плацентарный барьер различных токсичных веществ, также оказывающих повреждающее действие на плод.

Изменение синтетической функции плаценты сопровождается дисбалансом уровня вырабатываемых ею гормонов и снижением синтеза белков, что проявляется задержкой внутриутробного развития плода, гипоксией, патологией сократительной активности матки при беременности и в родах (длительная угроза преждевременного прерывания беременности, преждевременные роды, аномалии родовой деятельности).

Длительное и частое повышение тонуса миометрия приводит к снижению артериального притока крови к плаценте и вызывает венозный застой. Гемодинамические нарушения снижают газообмен между организмом матери и плода, что затрудняет поступление к плоду кислорода, питательных веществ, выведение продуктов метаболизма, способствует нарастанию гипоксии плода.

Нарушение эндокринной функции плаценты может приводить и к перенашиванию беременности. Снижение гормональной активности плаценты вызывает нарушение функции влагалищного эпителия, создавая благоприятные условия для развития инфекции, обострения или возник-

новения воспалительных заболеваний урогенитального тракта. На фоне расстройства выделительной функции плаценты и околоплодных оболочек отмечается патологическое количество околоплодных вод — чаще всего маловодие, а при некоторых патологических состояниях (сахарный диабет, отечная форма гемолитической болезни плода, внутриутробное инфицирование и др.) — многоводие.

Диагностика ФПН

На начальном этапе развития ФПН перечисленные клинические признаки могут быть выражены слабо или отсутствовать. В связи с этим существенное значение приобретают методы лабораторного и инструментального динамического контроля за состоянием фетоплацентарного комплекса в группе высокого риска по развитию ФПН. Доминирующее положение в клинической картине могут занимать признаки основного заболевания или осложнения, при котором развилась ФПН. Степень выраженности ФПН и нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов находятся в прямой зависимости от тяжести основного заболевания и длительности его течения. Наиболее тяжелое течение ФПН приобретает при появлении патологических признаков в срок беременности до 30 недель и ранее. Таким образом, наиболее полную информацию о форме, характере, степени тяжести ФПН и выраженности компенсаторно-приспособительных реакций позволяют получить данные комплексной динамической диагностики [2].

С учетом многофакторной этиологии и патогенеза ФПН ее диагностика должна быть основана на комплексном обследовании пациентки. Для установления диагноза ФПН и выявления причин этого осложнения значительное внимание следует уделять правильному сбору анамнеза. При опросе оценивают возраст пациентки (поздний или юный возраст первородящей женщины), особенности ее здоровья, перенесенные экстрагенитальные, нейроэндокринные и гинекологические заболевания, хирургические вмешательства, наличие вредных привычек, выясняют профессию, условия и образ жизни.

Большое значение имеет информация об особенностях менструальной функции, периоде ее становления, количестве и течении предшествующих беременностей. Нарушения мен-

струальной функции являются отражением патологии нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции. Важно оценить течение настоящей беременности, характер акушерских осложнений и, главное, наличие заболеваний, на фоне которых развивается беременность (артериальная гипертензия или гипотония, патология почек, печени, сахарный диабет, анемия и др.). Следует обратить внимание на жалобы беременной: увеличение или угнетение двигательной активности плода, боли внизу живота, повышение тонуса матки, появление нетипичных выделений из половых путей, которые могут сопровождаться неприятным запахом и зудом.

При объективном исследовании пальпаторно оценивают состояние тонуса матки. Измеряют высоту стояния дна матки и окружности живота, сопоставляют их с массой тела и ростом беременной, а также уточненным сроком беременности. Такие измерения являются важными и в то же время наиболее простыми показателями для диагностики задержки внутриутробного развития плода, маловодия и многоводия. При наружном осмотре половых органов и при исследовании с помощью зеркал необходимо обратить внимание на наличие признаков воспаления, характер выделений из половых путей, взять материал со стенки влагалища, из цервикального канала и из уретры для микробиологического и цитологического исследования [2].

При эхографическом исследовании определяют размеры плода (размеры головы, туловища и конечностей) и сопоставляют их с нормативными показателями, характерными для предполагаемого гестационного срока. Основой ультразвуковой диагностики для уточнения соответствия размеров плода предполагаемому сроку беременности и выявления задержки внутриутробного развития плода является сопоставление фетометрических показателей с нормативными данными. Непременным условием является оценка анатомических структур плода для выявления аномалий его развития. Эхографическое исследование включает в себя и плацентографию. При этом определяют локализацию плаценты, толщину плаценты, расстояние плаценты от внутреннего зева, соответствие степени зрелости плаценты гестационному сроку, патологические включения в структуре плаценты, расположение плаценты по отноше-

нию к миоматозным узлам или рубцу на матке. В процессе исследования проводят оценку объема околоплодных вод, строения пуповины и расположения петель пуповины [4].

Допплерография представляет собой высокоинформативный, относительно простой и безопасный метод диагностики, который можно использовать для комплексного динамического наблюдения за состоянием кровообращения в системе «мать—плацента—плод» после 18–19 недель беременности, так как к этому времени завершается вторая волна инвазии цитотрофобласта. Характер гемодинамики в артериях пуповины позволяет судить о состоянии фетоплацентарного кровотока и о микроциркуляции в плодовой части плаценты. Для диагностики нарушения маточно-плацентарного кровотока проводят исследования в маточных артериях с двух сторон [4].

Важной составной частью комплексной оценки состояния плода является кардиотокография (КТГ), которая представляет собой метод функциональной оценки состояния плода на основании регистрации частоты его сердцебиений и их изменений в зависимости от сокращений матки, действия внешних раздражителей или активности самого плода. КТГ значительно расширяет возможности антенатальной диагностики, позволяя решать вопросы рациональной тактики ведения беременности. Окончательная тактика ведения пациентки должна быть выработана не только на основе оценки отдельных показателей состояния фетоплацентарного комплекса, но и с учетом индивидуальных особенностей конкретного клинического наблюдения (срок и осложнения беременности, сопутствующая соматическая патология, результаты дополнительного комплексного обследования, состояние и готовность организма к родам и т. д.).

Лечение беременных с ФПН

При выявлении ФПН беременную целесообразно госпитализировать в стационар для углубленного обследования и лечения. Исключение могут составлять беременные с компенсированной формой ФПН при условии, что начатое лечение дает положительный эффект и имеются необходимые условия для динамического клинического и инструментального контроля за характером течения беременности и эффективностью проводимой тера-



Магний — женский минерал №1

НОВИНКА



Новая удобная форма приема —
одна таблетка вместо двух.

Магне В₆® при состоянии дефицита магния в акушерстве и гинекологии

Для профилактики угрозы прерывания
беременности и гестоза:

- способствует нормализации тонуса матки
- улучшает маточно-плацентарное кровообращение
- способствует предупреждению эндотелиальной дисфункции

Сидельникова В. М. Применение Магне В₆® в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология, 2002, 6. Кошелева Н. Г. и соавт. Роль гипомagneмии в акушерской патологии. Применение препаратов магния. Метод. рекомендации, 2007.

Эффективно устраняет симптомы
предменструального синдрома:

- раздражительность
- нервозность
- повышенную утомляемость

Прилепская В. М. и соавт. Роль магния в развитии предменструального синдрома. М., 2003.

Рекомендуется для коррекции
психовегетативных расстройств
при климактерическом синдроме

Сметник В. П. и соавт. Магне В₆® в коррекции психовегетативных расстройств у женщин в постменопаузе // Фарматека, 2004, 15.

sanofi aventis

Главное — здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция).
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-12-11.
www.sanofi-aventis.ru, www.magne-b6.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться
в инструкции по применению. Перед началом приема проконсультируйтесь с Вашим врачом.



пии. Ведущее место в проведении лечебных мероприятий занимает лечение основного заболевания или осложнения, при котором возникла ФПН. В настоящее время, к сожалению, не представляется возможным полностью избавить беременную от ФПН какими-либо лечебными воздействиями. Применяемые средства терапии могут способствовать только стабилизации имеющегося патологического процесса и поддержанию компенсаторно-приспособительных механизмов на уровне, позволяющем обеспечить продолжение беременности до возможного оптимального срока родоразрешения.

Основу терапии плацентарной недостаточности составляют мероприятия, направленные на улучшение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока. Препараты, применяемые с этой целью, расширяют сосуды, расслабляют мускулатуру матки, улучшают реологические свойства крови в системе «мать—плацента—плод» [2].

Лечение ФПН должно быть направлено на улучшение маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока; интенсификацию газообмена; коррекцию реологических и коагуляционных свойств крови; устранение гиповолемии и гипопротеинемии; нормализацию сосудистого тонуса и сократительной активности матки; усиление антиоксидантной защиты; оптимизацию метаболических и обменных процессов. Стандартной схемы лечения ФПН существовать не может вследствие индивидуального сочетания этиологических факторов и патогенетических механизмов развития данного осложнения. Подбор препаратов следует проводить индивидуально и дифференцированно в каждом конкретном наблюдении с учетом степени тяжести и длительности осложнения, этиологических факторов и патогенетических механизмов, лежащих в основе этой патологии. Индивидуального подхода требуют дозировка препаратов и продолжительность их применения. Следует обращать внимание на коррекцию побочного действия некоторых лекарственных средств.

В патогенезе плацентарной недостаточности, также как и при гестозе, основным является дисфункция эндотелия. При этом имеется три эндотелиальные системы: матери, плаценты и плода. Поэтому процессы, происходящие в сосудисто-тромбоцитарном звене при плацентарной недоста-

точности, сходны с теми, которые имеют место при гестозе. А это приводит к метаболическим нарушениям в системе «мать—плацента—плод» и к гипотрофии плода.

Потребность в магнии при беременности возрастает в 2–3 раза за счет роста и развития плода и плаценты. Магний, участвующий в более чем 300 ферментативных реакциях, необходим для роста плода. Ионы магния задействованы в синтезе ДНК и РНК. Удачно сочетание магния с пиридоксином, который обеспечивает белковый обмен, являясь катионом более 50 ферментативных реакций, участвуя в синтезе и всасывании аминокислот, способствует образованию гемоглобина в эритроцитах, что особенно важно для растущего эмбриона и плода. Поэтому при наличии плацентарной недостаточности и гипотрофии плода наиболее целесообразно применять препараты магния.

Магний (Магне В₆[®] форте) оказывает положительное действие на маточно-плацентарное кровообращение, поэтому показано его назначение для лечения плацентарной недостаточности и гипотрофии плода. Установлен параллелизм между концентрацией магния в сыворотке крови, в миометрии, в плаценте.

Магне В₆[®] форте хорошо сочетается также с ангиопротекторами, ангиоактивными средствами (Трентал, Курантил, Милдронат, Актотегин и др.), с антиоксидантами — витаминами Е, С, группы В и т.д.

При лечении угрозы прерывания беременности и плацентарной недостаточности магниевая терапия может сочетаться с применением витамина Е и других антиоксидантов, с Милдронатом, Актотегинем, с блокаторами кальциевых каналов (верапамилем), Эуфиллином, Папаверином, Дибазолом, Но-шпой, антигистаминными препаратами, физиотерапевтическими методами лечения (центральная электроаналгезия, индуктотерапия окологрудной области, гидроионизация и др.).

Лечение ФПН начинают и проводят в стационаре не менее 4 недель с последующим ее продолжением в женской консультации. Общая длительность лечения составляет не менее 6–8 недель. Для оценки эффективности проводимой терапии осуществляют динамический контроль с помощью клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования.

Важным условием успешного лечения ФПН является соблюдение беременной соответствующего режима: полноценный отдых не менее 10–12 часов в сутки, устранение физических и эмоциональных нагрузок, рациональное сбалансированное питание.

Одним из ведущих патогенетических механизмов развития ФПН являются нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, сопровождающиеся повышением вязкости крови, гиперагрегацией эритроцитов и тромбоцитов, расстройством микроциркуляции и сосудистого тонуса, недостаточностью артериального кровообращения. Поэтому важное место в лечении ФПН занимают препараты антиагрегантного и антикоагулянтного действия, а также лекарственные средства, нормализующие сосудистый тонус.

Следует принимать во внимание, что периодическое и длительное повышение тонуса матки способствует нарушению кровообращения в межворсинчатом пространстве вследствие снижения венозного оттока. В связи с этим в курсе терапии ФПН у пациенток с явлениями угрозы прерывания беременности оправдано назначение препаратов токолитического действия.

Таким образом, плацентарная недостаточность развивается при осложненной беременности, что требует проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение акушерской патологии. Проблема лечения плацентарной недостаточности остается пока до конца не решенной, поэтому коррекция нарушений должна быть начата лучше до наступления беременности, что может позволить снизить частоту осложнений беременности, плода и новорожденного. ■

Литература

1. Федорова М. В. Плацентарная недостаточность // Акушерство и гинекология. 1997. № 6. С. 40–43.
2. Серов В. Н. Диагностика и лечение плацентарной недостаточности // РМЖ. 2008. С. 35–40.
3. Кузьмин В. Н., Адамьян Л. В., Музыкантова В. С. Плацентарная недостаточность при вирусных инфекциях // М.: 2005. С. 103.
4. Шаповаленко С. А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации // Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов. 2001. № 2. С. 437.
5. Salafia C. M. Placental pathology and fetal growth restriction // Clin. Obstet. Gynecol. 2007. 40. 7409

Клиническое значение сосудистого эндотелиального фактора роста у больных с синдромом поликистозных яичников

Е. И. Манухина, кандидат медицинских наук, доцент

М. А. Геворкян, доктор медицинских наук, профессор

И. Б. Манухин, доктор медицинских наук, профессор

Л. Б. Студеная, кандидат медицинских наук, доцент

МГМСУ, Москва

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, сосудистый эндотелиальный фактор роста, I и II тип поликистозных яичников, гиперстимуляция яичников.

Несмотря на многочисленные исследования, патогенез синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) до настоящего времени до конца не изучен. Частота СПКЯ составляет примерно 11–16% среди женщин репродуктивного возраста, а в структуре ановуляторного бесплодия доходит до 75–80% [1, 12]. Длительно существующие в клинической практике критерии диагностики синдрома поликистозных яичников (олигоменорея, гирсутизм, ожирение и увеличенные яичники), в настоящее время выявляются только у 65–70% пациенток [7, 9]. Большинство исследователей приняли критерии диагностики СПКЯ, предложенные на Роттердамской конференции: хроническая ановуляция, гиперандрогения, эхографические признаки поликистозных яичников (ПКЯ). Наличие двух из трех вышеперечисленных критериев позволяет верифицировать диагноз: «Синдром поликистозных яичников».

В последние годы повысилось число пациенток, резистентных к кломифену, который с 60-х годов прошлого столетия и до настоящего времени является первым этапом в индукции овуляции у больных с СПКЯ. Применение в схемах стимуляции овуляции гонадотропинов, несмотря на появление рекомбинантных форм, сопровождается высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). В последние годы возрос интерес к поиску маркеров прогнозирования СГЯ, чтобы выбрать щадящий метод стимуляции овуляции у данной группы пациенток [1, 2].

В настоящее время активно изучается роль ангиогенеза и множества других цитокинов в патофизиологии не только СПКЯ, но и СГЯ. По мнению ряда авторов, в основе патогенеза многих заболеваний лежит дисбаланс между факторами, регулирующими процессы пролиферации клеток и ангиогенеза [4]. Среди этих факторов — сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), который продуцируется в основном клетками эндотелия, является медиатором неоангиогенеза, играет важную роль в фолликулогенезе и развитии СГЯ. Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что изучение роли СЭФР при СПКЯ следует считать актуальным и перспек-

тивным с клинической и научно-исследовательской точки зрения [5, 6].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания СЭФР в сыворотке крови больных с различными формами синдрома поликистозных яичников и определить его клиническое значение.

Материалы и методы

Обследовано 246 пациенток с СПКЯ (средний возраст $27,7 \pm 1,4$ года) с нарушениями генеративной функции. Критериями включения пациенток в исследование были: ановуляция или редкие овуляции по типу синдрома лютеинизации неовулированного фолликула (СЛНФ), бесплодие I, клинические и/или биохимические проявления гиперандрогении, эхографические признаки ПКЯ. Критерии исключения: метаболический синдром, гиперпролактинемия, болезнь Кушинга. Все пациентки были разделены на две группы с учетом клинкоморфологического типа поликистозных яичников.

I группу составили 119 пациенток с диффузным расположением фолликулов, II — 127 пациенток с периферическим расположением фолликулов по отношению к гиперплазированной строме. III группу — контрольную — составили 30 практически здоровых женщин (средний возраст $25,9 \pm 1,7$ года).

В ходе работы проводились клинко-лабораторные, инструментальные методы исследования.

Концентрацию СЭФР в сыворотке обследованных больных определяли иммуноферментным методом набором коммерческих реактивов фирмы R&D (США) и измеряли в пг/мл.

На 2–3 день самостоятельной или индуцированной гестагенами менструации всем пациенткам проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование яичников с доплерометрией внутрияичникового кровотока на аппарате Sonoline Sienna (Siemens, Германия) с использованием трансвагинального датчика с частотой 6,5 МГц в режимах сканирования в двухмерной серой шкале (B-mode), цветового доплеровского картирования (C-mode).

Проводили радиоиммунологическое исследование гормонов в сыворотке крови (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего тестостерона, эстрадиола, пролактина, инсулина, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), кортизола)

Таблица 1

Содержание СЭФР в сыворотке крови больных с СПКЯ и практически здоровых женщин

Группы обследованных	Кол-во пациенток	СЭФР (пг/мл) M ± m	Min	Max
I тип	119	246,3 ± 25,9	94,9	461,9
II тип	127	167,2 ± 31,4	40,8	320,9
Контроль	30	92,5 ± 27,9	30,5	149,4

Таблица 2

Уровень СЭФР в зависимости от объема яичников

Объем яичников	< 10 см ²	10–15 см ²	15–20 см ²	> 20 см ²
Количество пациенток	30	52	86	108
Содержание СЭФР, пг/мл	96,3 ± 15,7	136,4 ± 24,3	246,7 ± 28,3	315,6 ± 26,4

Таблица 3

Уровень СЭФР в зависимости от количества антральных фолликулов

Количество фолликулов	< 10	10–15	> 15
Количество пациенток	30	181	64
Содержание СЭФР, пг/мл	148,4 ± 19,6	293,7 ± 24,8	354,5 ± 26,3

Таблица 4

Средние показатели СЭФР и ПСС у исследуемых пациенток

	I группа	II группа	Контроль
СЭФР, пг/мл	246 ± 25,9	167 ± 31,4	92 ± 27,9
ПСС, см/с	82 ± 36	64 ± 33	42 ± 19

иммунохемилюминисцентным методом на автоматическом анализаторе ACS 180. Инсулинорезистентность (ИР) определяли по индексу НОМА, для вычисления которого базальные концентрации глюкозы и инсулина перемножаются и делятся на 22,5. Если полученные показатели составляют более 2,5 — это соответствует ИР.

Статистический анализ полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ обработки данных медицинского исследования. Достоверность отличий в группах определяли по t-критерию Стьюдента. Отличия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основными причинами, побудившими пациенток обратиться в клинику, были бесплодие и нарушение менструального цикла. Кроме того, они жаловались на избыточное оволосение и угревую сыпь, а также ожирение, которое составило 51% от общего числа больных.

У пациенток с СПКЯ показатели СЭФР оказались достоверно выше, чем в группе практически здоровых женщин: $193,1 \pm 27,1$ и $92,5 \pm 27,9$ пг/мл соответственно (табл. 1).

В I группе исследуемых пациенток с диффузным расположением фолликулов уровни СЭФР изменялись в широких пределах от 94,9 до 461,9 пг/мл, составляя в среднем $246,3 \pm 25,9$ пг/мл. Во II группе пациенток с периферическим расположением фолликулов по отношению к гиперплазированной строме уровни СЭФР варьировали от 40,8 до 320,9 пг/мл, в среднем — $167,2 \pm 31,4$ пг/мл. В группе контроля результаты исследования составили в среднем $92,5 \pm 27,9$ пг/мл (от 30,5 до 149,4 пг/мл).

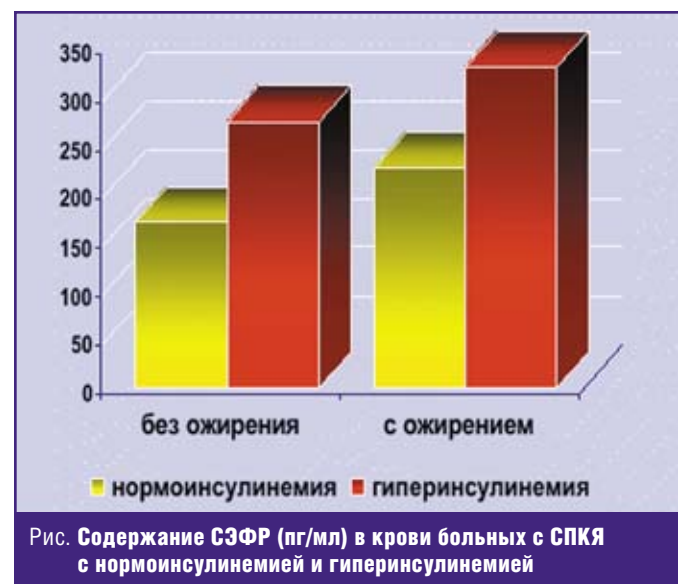
Таким образом, было выявлено, что максимальный уровень СЭФР в сыворотке крови отмечался у пациенток с I типом ПКЯ, что достоверно отличается от показателей СЭФР у пациенток со II типом ПКЯ и здоровых женщин. Полученные данные согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых также получены достоверно более высокие концентрации СЭФР в крови больных с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами [5, 8].

Для изучения взаимосвязи между содержанием СЭФР в сыворотке крови исследуемых пациенток и различными эхографическими показателями были выбраны наиболее значимые для ПКЯ критерии: объем яичников, количество антральных фолликулов и пиковая систолическая скорость (ПСС) кровотока в стромальных артериях яичников, так же полагают и другие авторы [3, 10, 11]. Было выявлено, что содержание СЭФР в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ увеличивалось прямо пропорционально увеличению объема яичников (независимо от типа ПКЯ) (табл. 2) и количеству фолликулов (табл. 3). Отмечена также положительная корреляционная зависимость между ПСС кровотока и уровнем СЭФР (табл. 4), что согласуется с результатами исследования других авторов [5, 8].

У больных с инсулинорезистентностью содержание СЭФР в сыворотке крови достоверно выше аналогичного показателя женщин контрольной группы (рис.). Кроме того, выявлена тенденция к повышению его уровня у пациенток с ожирением (среднее значение СЭФР $329,2 \pm 26,1$ пг/мл).

Изучение показателей СЭФР в зависимости от базальных концентраций в крови гонадотропных гормонов выявило, что повышение его уровня положительно коррелировало ($r = 0,21$) с увеличением содержания ЛГ в сыворотке крови и не зависело от типа ПКЯ (при уровне ЛГ > 18 МЕ/л — $229,6 \pm 17,8$ пг/мл, а при уровне ЛГ < 18 МЕ/л — $109,4 \pm 15,7$ пг/мл). В работе Anastasi J. N. получены такие же результаты [6]. По данным Назаренко Т. А. высокие концентрации ЛГ (более 15 МЕ/л) свидетельствуют о риске развития СГЯ, на что указывают и результаты настоящего исследования. В то же время Agrawal R. и соавт. в своих исследованиях не обнаружили корреляционной зависимости между повышенными уровнями СЭФР и гормонами крови [5]. Зависимости между концентрациями СЭФР, общего тестостерона, эстрадиола и других стероидов не выявлено.

В заключение можно сказать, что повышенная васкуляризация поликистозных яичников лежит в основе усилен-



ного кровотока, как показали результаты доплеровского картирования, и связана с высоким уровнем СЭФР в сыворотке крови пациенток с СПКЯ. Наличие взаимосвязи СЭФР с уровнем ЛГ, инсулинорезистентностью, пиковой систолической скоростью, объемом яичников, количеством антральных фолликулов свидетельствует о важной роли сосудистого эндотелиального фактора роста в патофизиологии СПКЯ и может указывать на риск развития СГЯ.

Выводы

1. Содержание СЭФР в крови пациенток с СПКЯ достоверно выше, чем у практически здоровых женщин репродуктивного возраста. При I типе ПКЯ (с диффузным расположением фолликулов) концентрация СЭФР достоверно выше по сравнению со II типом (периферической локализацией фолликулов).
2. Высокие уровни СЭФР в сыворотке крови у пациенток с ПКЯ положительно коррелировали с пиковой систолической скоростью кровотока, объемом яичников и количеством фолликулов.
3. Пациенток с СПКЯ и уровнями ЛГ > 18 МЕ/л, а также гиперинсулинемией и высоким содержанием в крови СЭФР следует относить к группе риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, что в свою очередь указывает на необходимость дифференцированного подхода к выбору метода стимуляции овуляции, с целью профилактики развития синдрома гиперстимуляции яичников. ■

Литература

1. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 320 с.

2. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. М.: МЕД пресс-информ, 2005. 208 с.
3. Смирнова А. А. Прогнозирование исхода индукции овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников: Автореф. канд. мед. наук. М., 2004. 21 с.
4. Чеботникова Т. В., Холодова Ж. Л. Синдром поликистозных яичников. М., 2008. С. 3–27.
5. Agrawal R., Sladkevicius P., Engrmann L. et al. Vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries // Hum. Reprod. 1998. № 10. P. 651–655.
6. Anasti J. N., Kalantaridou S. N., Kimzey L. M. et al. Human follicle fluid vascular endothelial growth factor concentrations are correlated with luteinization in spontaneously developing follicles // Hum. Reprod. 1998. Vol. 13. P. 1144–1147.
7. Balen A. H., Mac Dougall J., Jacobs H. S. Polycystic ovaries and their relevance to assisted conception // A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction. 1999. P. 109–130.
8. Battaglia C., Artini P. G., Genazzani A. D. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovary syndrome // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 7. P. 342–346.
9. De Leo V., la Marca A., Ditto A. et al. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. 1999. Vol. 72. № 2. P. 282–285.
10. Fulghesu A. M., Ciampelli M., Belosi C. et al. A new ultrasound criterion for the diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the ovarian stroma/total area ratio // Fertil. Steril. 2001. Vol. 76. № 2. P. 326–331.
11. Homburg R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome // Springer US. 2009. P. 238.
12. Lobo R. A. What is new in the area of androgen excess? // Fertil Steril. 2007. № 13. P. 127–133.



Подпишитесь на электронную версию журнала "Лечащий Врач"

- ✓ Доставляется за **НЕСКОЛЬКО** минут!
- ✓ Полностью **идентичен** бумажной версии!
- ✗ 60 кг сэкономленной бумаги дарят жизнь одному дереву!

Мы ждем Вас:

www.lvrach.ru (раздел "Подписка"),
тел.: +7(495) 725-4785

Реклама

Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов

М. С. Савенкова, доктор медицинских наук, профессор

РГМУ, Москва

Ключевые слова: респираторные вирусы, часто болеющие дети, РСВ-инфекция, антибактериальная терапия, макролиды, интерферонпрофилактика.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей и взрослых по своей частоте и эпидемической распространенности занимают первое место среди всех болезней. Дети разного возраста в норме 2–3 раза в год болеют ОРЗ. Частота респираторных заболеваний может быть объяснима многообразием вирусов и пневмотропных возбудителей бактериального происхождения. За последние 30 лет, благодаря развитию микробиологии, генно-инженерных методов, произошли значительные изменения в структуре респираторных инфекций. Если в прежние годы, выставив ребенку диагноз острой респираторной вирусной инфекции, мы были уверены, прежде всего, в наличии хорошо изученных и известных возбудителей — таких как грипп, парагрипп, аденовирус, респираторно-синтициальный вирус (РСВ), риновирус, то на сегодняшний день следует учитывать и внутриклеточных возбудителей — хламидий и микоплазм, вирусов группы герпеса, других возбудителей — легионелл, бокавирусов (табл. 1).

Выделенных возбудителей объединяет легкость передачи, способность к изменчивости и нестойкость постинфекционного иммунитета. Исходя из этих соображений, до получения результатов лабораторных исследований, очевидно, целесообразнее употреблять более обобщенный термин «ОРЗ» — «острое респираторное заболевание» или «РЗ» — «респираторное заболевание».

Ежегодно эпидемиологический состав вирусов меняется. В среднем, насчитывается более 200 видов респираторных вирусов: гриппа, парагриппа, РСВ, адено-, рино-, корона-, энтеро-

Основные группы возбудителей ОРЗ у детей		Таблица 1
Группы возбудителей	Возбудители	
Респираторные вирусы	Грипп (А, В), парагрипп, аденовирусы, РСВ, риновирусы, коронавирусы	
Внутри- и внеклеточные возбудители	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Ch. trachomatis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Pneumocystis</i> spp.	
Герпес-вирусы	Герпес 1-го, 2-го типа, Эпштейна–Барр-вирус (ВЭБ) — 4-го типа, цитомегаловирус (ЦМВ) — 5-го типа, герпес 6-го типа	
Представители эндогенной микрофлоры	Стафилококки, стрептококки, энтерококки и др.	
Бактериальные возбудители ЛОР-органов и респираторного тракта	Пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, золотистый стафилококк, кишечная палочка, клебсиелла	
Другие возбудители	Легионеллы, бокавирусы, метапневмовирусы	

вирусы. Доля респираторных вирусов может быть различной и зависит нередко от географических особенностей той или иной страны или города. Так, в Калифорнии преобладают риновирусы (30–50%), в России — на долю гриппа приходится 30–50%, в период эпидемии этот показатель увеличивается [1, 2]. По данным Санкт-Петербургской государственной медицинской академии по частоте инфицирования грипп составляет 15% (тип А — 12%, В — 3%), парагрипп — до 50%, аденоинфекции — до 5%, РСВ — 4%, микоплазма — 2,7%, энтеровирусы — 1,2%, смешанные инфекции — около 23% случаев [3]. У детей первого полугодия жизни 70% бронхитов обусловлены РСВ. После перенесенной тяжелой РСВ-инфекции возможно развитие рецидивирующего течения, которое резко увеличивает вероятность развития бронхиальной астмы [4].

От каких факторов зависит инфицирование теми или иными возбудителями? Можно перечислить основные: возраст, частота заболеваний, уровень поражения слизистых респираторного тракта (верхних дыхательных путей (ВДП), нижних дыхательных путей (НДП)), сезонность, состояние лимфоузлов и слизистых полости рта. Для детей раннего возрас-

та большую роль играет преморбидный фон и тесный контакт с инфицированными родителями.

Особую группу составляют «часто болеющие дети» (ЧБД), для которых характерен смешанный характер течения и большая частота эпизодов респираторных заболеваний в течение года.

Частые респираторные заболевания у ребенка — хорошо это или плохо? Ответ на данный вопрос не может быть однозначным, и в этом случае вполне закономерно существование противоположных мнений. С одной стороны, респираторные заболевания способствуют формированию иммунитета. С другой стороны, рецидивирующие заболевания нижних дыхательных путей, особенно у детей первых трех лет жизни, определенно связаны с развитием бронхоспазма к 7 годам. Однако частые респираторные заболевания приводят к повышению сенсибилизации организма и развитию хронической патологии (бронхиальной астмы, аденоидитов, тонзиллитов, синуситов, обструктивных бронхитов, рецидивирующего синдрома крупа), которые, в свою очередь, способствуют формированию функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы [5–7].

Клинические симптомы острых респираторных заболеваний во многом схожи: гипертермия, катаральные явления (насморк, кашель), головная боль, гиперемия зева, конъюнктивит, увеличение регионарных лимфоузлов, боли в животе, рвота, артралгии.

Несмотря на схожую клиническую картину, имеются и определенные различия, как в клинических симптомах, так и в продолжительности инкубационного периода. Так, для гриппа инкубационный период может быть очень коротким от 2–5 часов до 7 суток. Грипп является острым инфекционным заболеванием с коротким инкубационным периодом, внезапным началом, выраженной интоксикацией. Клиника риновирусной инфекции развивается спустя 10–12 часов. При аденовирусной инфекции и заболеваниях внутриклеточной этиологии инкубационный период может быть более продолжительным — от 2 до 14 дней. Для герпесвирусных инфекций инкубационный период может быть различным по продолжительности — от 1–2 суток до трех недель.

Известно, что возбудители имеют определенный тропизм к отдельным участкам слизистой респираторного тракта, тем самым определяя основную симптоматику заболевания. Так, для вируса гриппа свойственно поражение эпителия верхних (задняя стенка глотки) и нижних (трахеобронхит) дыхательных путей, включая паренхиму легких (пневмонию). РСВ-инфекция чаще поражает детей второго полугодия жизни с развитием бронхообструкции и бронхоолита. Для аденовирусной инфекции, наряду с обильным серозным отделяемым при кашле, характерно наличие конъюнктивита, полиаденита, возможна гепатомегалия. При парагриппозной инфекции у детей в возрасте 6–18 мес жизни чаще поражается слизистая гортани, именно поэтому они чаще госпитализируются в стационар с обструктивным ларингитом (синдромом крупа). Риновирусная инфекция преимущественно поражает слизистую носа с развитием насморка, чихания, заложенности носа.

Лихорадочный период при острых респираторных вирусных инфекциях также различный: при гриппе — гипертермия (38–40 °C) — 1–2 дня, парагриппе — 37,5–38 °C (до 5 суток), аденовирусной инфекции (лихорадочный период с размахами до 38–39 °C в течение двух недель). При риновирусной инфекции температурная реак-

ция незначительно выражена, чаще субфебрильная.

Хламидийная и микоплазменная инфекции характеризуются кашлем «коклюшеподобного» характера, с одновременным увеличением лимфоузлов, нередко конъюнктивитом. Температурная реакция чаще не выражена. Заболевания хламидийной и микоплазменной этиологии нередко носят рецидивирующий характер, сопровождаются функциональными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [8].

Нередко заболевания вирусной и внутриклеточной этиологии сопровождаются активацией эндогенной микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*) либо присоединением граммотрицательных возбудителей типа *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Осложнения бактериального характера (синуситы, отиты, пневмонии) возникают у детей раннего и пубертатного возраста и связаны с особенностями развития иммунной системы. Лимфоглоточное кольцо с момента рождения у ребенка играет огромную роль и выполняет защитную функцию от респираторных вирусов, бактерий, грибов. Ранний возраст отличается своеобразием функции иммунной системы. В этом возрасте происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные агенты с превалирования Th2-ответа, свойственного новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-ответ, свойственный взрослым [9]. У детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями имеет место дисфункция микробиоциноза и местного иммунитета слизистой рото- и носоглотки. К особенностям иммунной системы ЧБД следует отнести нарушение процессов интерферонообразования, снижение уровня секреторного иммуноглобулина (sIgA), лизоцима, снижение В-клеточного и Т-клеточного иммунитета [10].

Известно также и негативное влияние частого использования антибактериальных препаратов у ЧБД, которые подчас назначаются без предварительного обследования, формируя не только сенсификацию, но и дисбактериоз и резистентность выделенной микрофлоры.

Лечение ОРЗ.

Основные группы препаратов

Антибактериальная терапия. Основными показаниями для назначения антибиотиков является риск развития бактериальных осложнений: ранний

детский возраст, гипертермия более трех дней, болевой синдром при развитии отита, подозрение на пневмонию.

Практика показала, что для успешного лечения детей необходимо знание микробиологических и серологических результатов, без учета которых возможно формирование тяжелых и хронических форм заболеваний из-за нерационального по продолжительности курса антибактериальной терапии. В связи с риском развития тяжелых осложнений, особенно у детей раннего возраста и новорожденных, значительно ограничены показания для многих групп антибиотиков: аминогликозидов (ототоксичность), хлорамфеникола (апластическая анемия), сульфаниламидов и ко-тримоксазола (ядерная желтуха), цефтриаксона (ядерная желтуха). Нежелательные реакции отмечены при приеме эритромицина (тошнота, рвота) [11].

За последние 20 лет, благодаря смене грамположительной микрофлоры на грамотрицательных и внутриклеточных возбудителей, на фармацевтическом рынке появились новые антибактериальные средства (защищенные бета-лактамы, антибиотики — цефалоспорины, макролиды, карбапенемы, гликопептиды, фторхинолоны). Следует также учитывать рост резистентности стафилококков, пневмококков, гемофильных палочек и других грамотрицательных микроорганизмов [11]. Проблема резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам является социальной и рассматривается в различных ее аспектах. В этой связи изучается резистентность микроорганизмов не только в стационарах (например, заболеваний, вызванных метициллинрезистентным стафилококком *S. aureus* — MRSA, энтеробактериями), но и во внебольничной среде. Наблюдается неблагоприятная тенденция к концентрации резистентных штаммов в детских коллективах (детских домах и детских садах). По данным Козлова Р. С. (2009), в целом по стране резистентность пневмококков к пенициллину составляет 10%, в то время как в детских домах она достигает 80–90%. В России, в отличие от стран Западной Европы, США, Юго-Восточной Азии, сохраняется благоприятная ситуация с чувствительностью к бета-лактамам, макролидам, фторхинолонам [12].

Не случайно лечение тяжелых госпитальных инфекций требует постоянного мониторинга результатов тестов на чув-

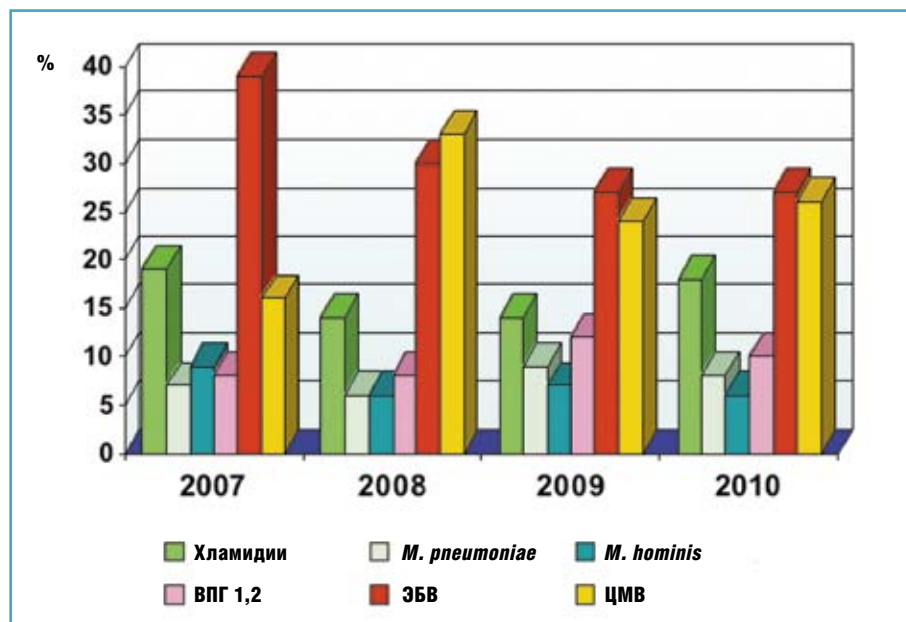


Рис. 1. Эпидемиологическая структура заболеваний у ЧБД за 2007–2010 гг.

ствительность к антибактериальным препаратам *in vitro*. Для профилактики возникновения устойчивых штаммов следует каждые 1–2 года производить смену лекарственных средств, наиболее часто используемых в больнице, что уменьшит вероятность появления резистентных штаммов [12].

При развитии у ребенка респираторного заболевания любой инфекционной природы педиатру следует ответить на ряд вопросов:

- Нужен ли антибиотик?
- Какой антибиотик следует использовать, каковы пути его введения в организм?
- Какова продолжительность курса терапии?
- Каковы критерии излеченности?

Принципы выбора эмпирического антибиотика базируются на знании основных возбудителей как в стационаре, так и в амбулаторной практике. Перед назначением антибиотика следует оценить «факторы со стороны больного» и ряд «факторов возбудителя».

«Факторы больного»:

- аллергологический анамнез;
- состояние функции печени и почек;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- прием других лекарственных средств;
- тяжесть болезни;
- возраст;
- локализация патологического процесса;
- у сексуально активных девочек оценивают прием контрацептивов.

«Факторы возбудителя»:

- вероятный возбудитель (вирус или бактерия);
- чувствительность микроорганизма к противомикробным средствам.

Известно, что эффективность проводимой терапии во многом зависит от знания основных патогенов сегодняшнего дня. С 2000 года нами ежегодно проводится скрининг основных возбудителей на основе комплекса серологических и микробиологических методов. За этот период времени было обследовано более двух с половиной тысяч детей и более 300 взрослых. Исследование проводили на базе Морозовской больницы г. Москвы, РГМУ, МНИИЭМ им. Н. Г. Габричевского МЗ РФ, НИИ физико-химической медицины Минздравмедпрома РФ. Серологическая диагностика проводилась методом иммуноферментного анализа (ИФА) у детей (амбулаторно и в стационаре) с рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов. Иммуноферментная диагностика включала определение иммуноглобулинов классов IgG и IgM для следующих инфекций: хламидиоза (*Ch. pneumoniae*, *Ch. trachomatis*, *Ch. psittaci*), микоплазмоза (*M. pneumoniae*, *M. hominis*), токсоплазмоза, вируса простого герпеса 1-го, 2-го типа (*Herpes simplex Type 1*, *Herpes simplex Type 2*), ВЭБ — вирус герпеса 4-го типа (*Epstein-Barrvirus Human herpes Type 4*), вирус герпеса человека 5-го типа (*Cytomegalovirus*, *Human herpes Type 5*). Всего было обследовано

516 детей разного возраста, выделено 810 возбудителей.

На рис. 1 представлена тенденция преобладающих возбудителей последних четырех лет (с 2007 по 2010 гг.).

При оценке изменений в структуре возбудителей, которые происходили с 2000 года, было выявлено уменьшение преобладающих в то время внутриклеточных возбудителей и увеличение герпесвирусных. Эти изменения происходили благодаря активному внедрению макролидов для лечения хламидийных и микоплазменных инфекций с конца прошлого века. С 2004 года происходит увеличение количества детей с герпесвирусным инфицированием. На рисунке данная тенденция сохраняется (2007–2010 гг.): преобладают ВЭБ и ЦМВ-инфекции. Данная тенденция должна учитываться, так как ряд заболеваний имеет смешанную этиологию, без четкого знания которой невозможен грамотный выбор терапии.

Учитывая основные требования, предъявляемые к назначению антибактериальных препаратов, наиболее эффективными и безопасными для детей принято считать группу аминопенициллинов, цефалоспоринов и макролидов.

Амоксициллин — полусинтетический пенициллин широкого спектра действия, угнетающий синтез бактериальной стенки. Оказывает воздействие не только на грамположительные, но и на грамотрицательные микроорганизмы. Амоксициллин в настоящее время по-прежнему продолжает рассматриваться как препарат первой линии при бронхитах, пневмонии, синусите, тонзиллите, среднем отите [13, 14]. Механизм устойчивости грамотрицательных бактерий к бета-лактамам связан с продукцией бета-лактамаз широкого спектра, разрушающих бета-лактамно кольцо. Для преодоления резистентности в настоящее время используются комбинированные препараты, содержащие в своем составе антибиотик и ингибитор бета-лактамаз (клавуланат, сульбактам, тазобактам). В педиатрической практике известны также и нежелательные действия клавуланата на систему пищеварения (диарея, диспептические явления), на долю которых приходится 18–20%. «Защищенные» аминопенициллины — амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, согласно рекомендациям ВОЗ и Минздрава РФ, включены в Перечень необходимых и важнейших лекарственных средств РФ и стандартов лечения больных.

В последние годы, благодаря инновационной технологии, в основе которой происходит равномерная дисперсия частиц по новой технологии «Солютаб», был создан ряд препаратов: Флемоксин Соллютаб, Флемоклав Соллютаб. Данная технология позволяет повысить всасывание клавулановой кислоты до 62–66%, а действующее вещество в неизменном виде максимально всасывается в зоне воспаления [15, 16]. Амоксицилли/сульбактам (Трифамокс ИБЛ) выпускается для детей в виде суспензии, расширяет спектр активности амоксициллина за счет устойчивых к нему штаммов, связывается с белками плазмы и проявляет синергизм с другими бета-лактамами антибиотиками. Сульбактам обладает большей устойчивостью к изменениям pH-среды, чем клавуланат, по этой причине его следует применять у часто болеющих детей [15, 16].

Цефалоспорины относятся к бета-лактамным антибиотикам широкого спектра действия. Выделяют 4 поколения цефалоспоринов для парентерального введения и перорального приема (табл. 2).

Для выбора правильной этиотропной терапии необходимо ориентироваться в некоторых различиях спектра цефалоспоринов. Цефалоспорины I поколения проявляют чувствительность в основном к стрептококкам (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*) и стафилококкам. По уровню антипневмококковой активности они уступают цефалоспорином последующих поколений и аминогликозидам. По этой причине спектр их применения ограничен.

Спектр действия цефалоспоринов II поколения шире: они более активны в отношении стафилококков, а также грамотрицательных микроорганизмов: *Neisseria* spp., *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P. mirabilis*, *Klebsiella* spp.). На практике цефалоспорины II поколения активно применяют при пневмониях, инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях кожи и мягких тканей.

Парентеральные цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон — 50–100 мг/кг/сут в 3–4 введения) проявляют высокую активность в отношении стрептококков, стафилококков, гонококков, менингококков, энтеробактерий, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*. С учетом спектра действия их рекомендуется применять при тяжелых инфекциях: пневмонии, менингите, сепсисе, нозокомиальных

Классификация цефалоспоринов

Таблица 2

Способ применения	Поколение			
	I	II	III	IV
Парентеральный	Цефазолин	Цефуроским	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтазидим Цефоперазон Цефоперазон/ сульбактам	Цефепим
Пероральный	Цефалексин Цефадроксил	Цефуроским/ аксетил	Цефиксим Цефтибутен	

инфекциях. Цефалоспорин IV поколения (цефепим) по своим базовым характеристикам близок к цефалоспорином III поколения. Отличие заключается в способности цефепима проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий и относительно устойчивости к гидролизу хромосомными бета-лактамазами. Поэтому цефепим проявляет высокую активность в отношении *P. aeruginosa*, а также в отношении микроорганизмов — гиперпродуцентов хромосомных бета-лактамаз (*Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*).

Из пероральных цефалоспоринов на сегодняшний день в нашей стране и за рубежом хорошо зарекомендовал себя пероральный цефалоспорин III поколения — цефиксим (Супракс) [17]. Обладая широким спектром действия, применяется в амбулаторной и стационарной практике при заболеваниях ЛОР-органов, дыхательных путей (верхних и нижних), заболеваниях мочевыводящих путей.

Макролиды являются на сегодняшний день практически единственной группой антибиотиков, в отношении которой высокочувствительны внутриклеточные инфекционные агенты. Макролиды обладают уникальной способностью к концентрации в тканях и очагах воспаления, причем наиболее интенсивно они накапливаются в миндалинах, лимфоузлах, легких, плевральной жидкости, органах малого таза, суставах. Макролиды целесообразно применять не только при внутриклеточных инфекциях (хламидийной, микоплазменной, токсоплазменной и т. д.) этиологии, а также при смешанных вариантах. К ним высокочувствительны стрептококки, пневмококки, стафилококки, хламидии, микоплазмы, легионеллы, гонококки; умеренно чувствительны энтерококки, *Helicobacter pylori*, боррелии, микобактерии (кроме *M. tuberculosis*), токсоплаз-

ма, анаэробы; гемофильная палочка к большинству препаратов слабочувствительна. Устойчивы к макролидам метициллинрезистентные стафилококки, *E. faecium*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*.

Макролиды представлены тремя группами:

- I группа — 14-членные (эритромицин, кларитромицин, рокситромицин);
- II группа — 15-членные (азитромицин);
- III группа — 16-членные (джозамицин, спирамицин, мидекамицин).

Суточные дозы и кратность введения макролидов:

Внутрь:

- азитромицин 10 мг/кг/сут 5–10 сут однократно;
- джозамицин 30–50 мг/кг/сут в 3 приема;
- кларитромицин 7,5–15 мг/кг/сут в 2 приема;
- мидекамицин 30–50 мг/кг/сут в 3 приема;
- рокситромицин 5–8 мг/кг/сут в 2 приема;
- эритромицин 40–50 мг/кг/сут в 3–4 приема.

Парентерально:

- кларитромицин 7,5 мг/кг (не более 1 г) в 2 введения детям старше 28 дней;
- эритромицин 40–50 мг/кг/сут в 3 введения (92%).

В России на протяжении 20 последних лет накоплен огромный опыт применения азитромицина (Сумамед) — первого представителя группы 15-членных макролидов (азалидов). Одними из первых работ были работы, которые касались лечения заболеваний ЛОР-органов (отитов, тонзиллита, фарингита). Позднее появились работы по активному применению азитромицина при заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей. В последние годы значительно расширились рамки применения азитромицина при таких заболеваниях как коклюш,

Распределение клинических диагнозов у детей, инфицированных герпес-вирусами (n = 115)			Таблица 3
Система органов n (%)	Диагноз	n (%)	
Респираторная 115 (100%)	ОРЗ	53 (46,0)	
	Бронхит	44 (38,3)	
	Круп	3 (2,6)	
	Пневмония	11 (9,6)	
	Бронхиальная астма	4 (3,5)	
ЛОР 39 (44,8%)	Ангина	18 (20,7)	
	Аденоидит	7 (8,05)	
	Гайморит	7 (8,05)	
	Отит	7 (8,05)	

скарлатина, инфекции кожи и дерматозы, кишечные инфекции. Широкое применение азитромицина можно объяснить активностью в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных кокков. Однако наибольшую популярность азитромицин получил в связи с особой чувствительностью к внутриклеточным патогенам (*Chlamydia trachomatis*, *Ch. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella pneumophila*), простейшим (*Toxoplasma gondii*), спирохетам (*Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*), рикettsиям (*Bartonella henselae*).

Еще одним положительным феноменом, описанным в последние годы, следует считать иммуномодулирующий эффект макролидов [18]. Это воздействие складывается из ряда этапов. Так, азитромицин способен подавлять продукцию интерлейкина-8 (провоспалительного цитокина), тем самым способствуя дегрануляции нейтрофилов и лизису бактерий. Макролиды повышают продукцию интерлейкина-10 (противовоспалительного цитокина), снижают образование медиаторов воспаления [18].

В проведенных нами ранее сравнительных исследованиях была показана эффективность макролидов у детей с хламидийной инфекцией. Наиболее высокой она была у джозамицина (96,5%), азитромицина (93,4%), мидекамицина (93,4%), рокситромицина (92%), клндамицина (93,4%) и кларитромицина (92%). Наименее результативен был эритромицин (56%).

Джозамицин относится к 16-членным макролидам, созданным на основе технологии «Солютаб» — диспергируемых таблеток, обеспечивающих равномерную дисперсию частиц действующего вещества. Джозамицин в настоящее время активно при-

меняется при заболеваниях ЛОР-органов (ангине, в том числе стрептококковой), скарлатине, отитах, синуситах, инфекциях нижних дыхательных путей — бронхитах, пневмонии, обусловленной внутриклеточными возбудителями, коклюше, инфекциях кожных покровов и мягких тканей, инфекциях мочеполовой системы, в стоматологии [19, 20].

Противовирусная терапия

У детей арсенал средств, используемых для лечения респираторных заболеваний вирусной этиологии, ограничен. На сегодняшний день для лечения и профилактики гриппа Всемирной Организацией Здравоохранения рекомендовано применение препаратов только этиотропного действия: блокаторов ионных каналов (римантадин, амантадин) и ингибиторов нейраминидазы (осельтамивир и занамивир).

Ремантадин у нас в стране начал применяться с 1975 года для лечения гриппа А. Многочисленные исследования изучения клинической и профилактической эффективности Ремантадина свидетельствуют об уменьшении интоксикации, катаральных явлений, уменьшении общей продолжительности заболевания, тяжести течения более чем на 50% [21]. Резистентность к препарату формируется чаще при лечении в терапевтической дозе и равна 10–20%. У современных пандемических вирусов гриппа H1N1 выявлено две мутации во фрагментах белка M2, в связи с чем ВОЗ и Минздравсоцразвития РФ не рекомендуют применение римантадина (Орвирема в сиропе для детей) в пандемический период.

Осельтамивир — первый ингибитор нейраминидазы, по сравнению с Релензой обладает более высокой биодоступностью (30–100%) [22]. Клиническое исследование по при-

менению осельтамивира показало его высокую эффективность при раннем приеме препарата — в первые 36 часов. Прием осельтамивира в качестве профилактического средства не рекомендован и связан с возможным развитием побочных осложнений (диареей, тошнотой, болями в животе и развитием отита) [23].

Арбидол относится к противовирусным препаратам, сходным по механизму действия с предыдущими. Арбидол, в отличие от амантадина и римантадина, ингибирует освобождение самого нуклеокапсида от наружных белков, нейраминидазы и липидной оболочки. Таким образом, он действует на ранних стадиях вирусной репродукции. Арбидол подавляет репликацию вируса гриппа А на 80%, В на 60% и С на 20% и может применяться у детей с двухлетнего возраста [24].

Препарат относится еще и к индукторам интерферона, способствуя повышению общего количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Применяется при гриппе в качестве профилактического средства и для лечения, предотвращая тяжелое течение, продолжительность заболевания и сокращая частоту осложнений. Арбидол совместим с другими противовирусными препаратами, антибиотиками.

Интерферонпрофилактике гриппа в прежние годы в литературе было посвящено много работ. Ранее проводилось распыление интерферона в носовые ходы для профилактики гриппа и других ОРВИ, однако он быстро выводится из респираторного тракта благодаря действию реснитчатого мерцательного эпителия. В последние годы активно применялся препарат Анаферон детский для лечения и профилактики ОРЗ, препараты рекомбинантного интерферона (Виферон). Интерфероны активно используются при респираторных вирусных заболеваниях — гриппе, парагриппе, РСВ и аденовирусных инфекциях, риновирусных инфекциях.

В последние годы для лечения детей с ОРВИ, а также герпесвирусными заболеваниями стал активно применяться инозин пранобекс. В настоящее время на фармацевтических рынках присутствует более 10 наименований препарата: Isiorinosine, Gropgrinisin, Immunovir и др. Инозин пранобекс (Изопринозин®) относится к метаболитам натуральных пуринов.

Противовирусное действие инозина пранобекс связано с подавлением

репликации ДНК и РНК вирусов путем связывания с рибосомой клетки и изменением ее стереохимического строения. Иммуномодулирующий эффект обусловлен стимуляцией функциональной активности Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных киллеров. Препарат увеличивает продукцию интерлейкинов, стимулирует биохимические процессы в макрофагах, повышает синтез антител, инициирует продукцию интерферонов, уравнивает баланс клеточного и гуморального иммунитета.

Рекомендуемая доза взрослым — 6–8 таблеток в день. Детям — 50 мг/кг массы тела в сутки в 2–4 приема в течение 5–10 дней (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг/кг). При герпесвирусных инфекциях проводят несколько курсов по 10 дней (1–2–3).

Инозин пранобекс изучался у детей в комплексной терапии ОРВИ, при бронхиальной астме, у больных с atopическим дерматитом [25–27]. Применение инозина пранобекс у ЧБД после санации очагов хронической инфекции снижало частоту эпизодов ОРЗ в 3 раза, частоту рецидивирующего бронхита в 2,3 раза и хронического фарингита — в 2,5 раза. Впоследствии у этих детей значительно сокращался прием антибактериальных препаратов [27].

Как уже было сказано в начале статьи, одними из основных патогенов у детей с респираторными заболеваниями на сегодняшний день становятся герпес-вирусы, в лечении которых большинство врачей испытывают определенные трудности. В этом отношении инозин пранобекс (Изопринозин) в течение последних лет применяется у больных герпес-вирусами (герпесом 1-го, 2-го типа, ВЭБ и ЦМВ) [28].

Нами было проведено изучение сравнительной эффективности противовирусных препаратов (ацикловир, Арбидол, инозин пранобекс и индуктора интерферона — циклоферона) у 115 детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта, у которых было подтверждено герпесвирусное инфицирование (рис. 3). В исследование были включены дети от 1 года до 15 лет. Основные диагнозы детей представлены в табл. 3.

У большинства ЧБД преобладали ОРЗ (46%) и бронхиты (38,3%), у которых также имела место и ЛОР-патология (44,8%).

Всем детям было проведено серологическое обследование для подтверж-

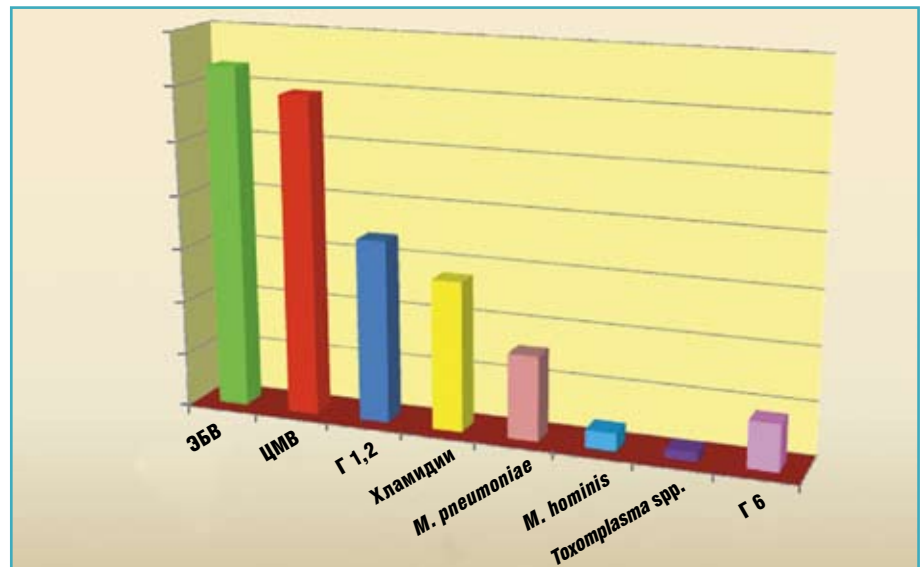


Рис. 2. Частота инфицирования у ЧБД (n = 115)

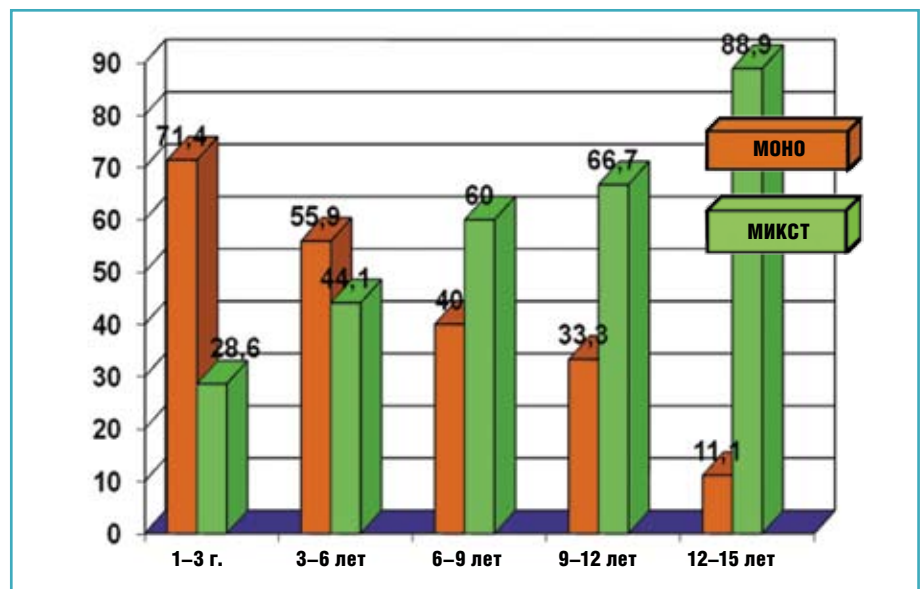


Рис. 3. Моно- и микст-инфицирование в зависимости от возраста (n = 115)

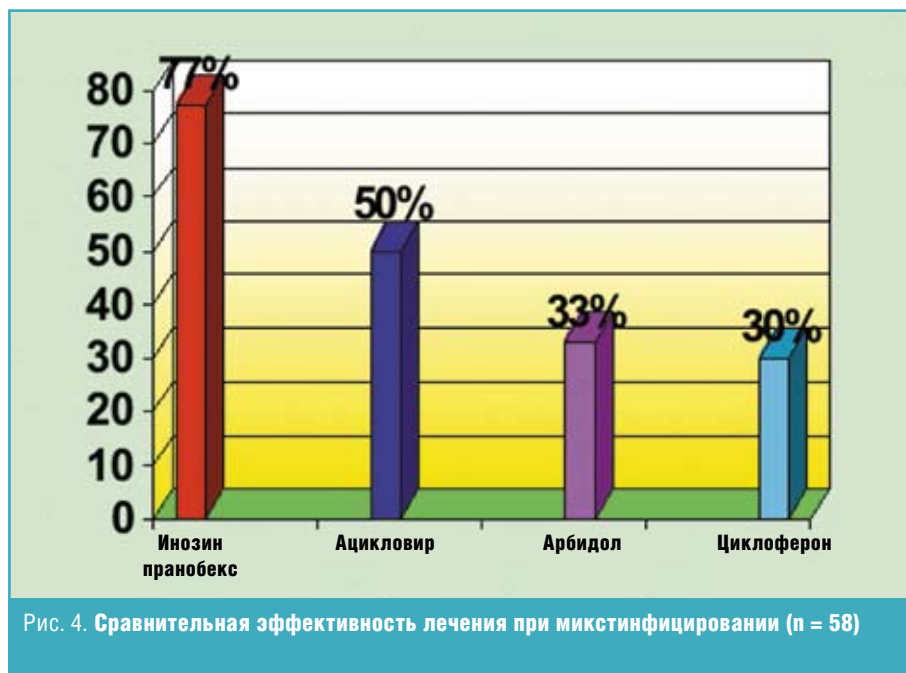
дения герпетических (герпес 1-го, 2-го типа, ЦМВ, ЭВБ, герпес 6-го типа) и внутриклеточных (хламидийной, микоплазменной, токсоплазменной) инфекций.

Как видно на рис. 2, большинство детей с респираторной патологией было инфицировано герпес-вирусами (ЭВБ — 63,5%, ЦМВ — 59,1%). Меньше детей было инфицировано герпес-вирусами 1-го, 2-го и 6-го типа (соответственно 33,9% и 8,7%). Следует отметить, что для детей любого возраста характерно было смешанное инфицирование (герпесвирусное + внутриклеточное) (рис. 3).

У 58 детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного трак-

та герпесвирусной (смешанной) этиологии нами было проведено лечение следующими препаратами: ацикловиrom (14), арбидолом (12), изопринозином (22), циклофероном (10). Группы детей были рандомизированы по возрасту и основным диагнозам. Выбор данных противовирусных препаратов был обусловлен выделенными герпес-вирусами:

- Изопринозин (инозин пранобекс) — 50–100 мг/кг в течение 10 дней;
- Арбидол — 0,05–0,1 × 4 раза в течение 7 дней;
- Ацикловир — 100 мг × 3 раза — 7 дней;
- Циклоферон (меглюмина акридонацетат) — 150 мг (по возрасту 1–3 таблетки



в день) по схеме: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 22-й дни.

Результаты проведенного лечения нами были оценены через два месяца по динамике серологических показателей (рис. 4).

Как показали проведенные исследования, лучший результат был получен при лечении детей Изопринозином (эффект составил 77%). При лечении другими препаратами он был значительно ниже: Ацикловир (50%), Арбидол (33%), Циклоферон (30%). Очевидно, для лечения детей с герпесвирусными и смешанными инфекциями одним из препаратов выбора в настоящее время следует считать инозин пранобекс.

Перспективным с нашей точки зрения является применение Изопринозина у детей раннего возраста в лечении различных форм герпесвирусных заболеваний, особенно в связи со скорым появлением суспензионной формы.

Таким образом, острую респираторную инфекцию на сегодняшний день действительно можно назвать многогранной с позиции этиологических факторов. Именно знание последних будет определять выбор противовирусной, антибактериальной или комбинированной терапии. ■

Литература

- Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2002. 70 с.
- Зайцев А. А., Синопальников А. И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций // Consilium Medicum. 2010.

- Т. 10. № 10, с. 80–86.
- Романцов М. Г., Сологуб Т. В., Шульдякова О. Г. Грипп и ОРВИ у детей. Современные подходы к терапии и экстренной профилактике // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007. № 2, с. 18–22.
- Valkonen H., Waris M., Ruohola A. et al. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronhiolitis in infancy: a 3-year follow-up // Allergy. 2009. V. 64. P. 680–686.
- Иванова Н. А. Часто болеющие дети // Русский медицинский журнал. 2008, т. 16, № 4, с. 183–185.
- Самсыгина Г. А., Коваль Г. С. Часто болеющие дети. Проблемы диагностики, патогенеза и терапии // Детский врач. 2008, № 6, с. 5–10.
- Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Ушакова В. В. Современное состояние проблемы часто болеющих детей // Педиатрическая фармакология. 2007, т. 4, № 2, с. 48–52.
- Савенкова М. С., Савенков М. П. Антибактериальная терапия респираторного хламидиоза у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007, № 2, с. 30–35.
- Майкл Гриппи. Патофизиология легких. Изд. 2-е. М.: Из-во «Бином» 2005, 303.
- Вавилова В. П., Перевощикова Н. К. Образовательная программа для педиатров и врачей общей практики «реабилитация часто болеющих детей». Издатель: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2004, 24.
- Практическое руководство по анти-инфекционной химиотерапии. Под ред. Страчунского Л. С., Белоусова Ю. Б., Козлова С. Н. М.: 2002, 381.
- Козлов Р. С. Резистентность к антимикробным препаратам как реальная угроза национальной безопасности / В сб. трудов XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2009, т. 1, с. 225–232.

- Страчунский Л. С., Решедько Г. К. Рекомендации по оптимизации антимикробной химиотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в ОРИТ: Пособие для врачей. Смоленск: Богес, 2002.
- Моисеев С. В. Место защищенных аминопенициллинов в лечении внебольничных инфекций // Клин. фармакол. 2007, т. 16, № 2, с. 33–36.
- Зайцев А. А., Колобанова Е. В., Синопальников А. И. Внебольничные инфекции дыхательных путей: место защищенных аминопенициллинов // Лечащий Врач. 2008, № 5, с. 75–79.
- Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Неижко Л. Ю., Абдуллаев А. К. Опыт применения амоксициллина/сульбактама (Трифамокса ИБЛ®) у часто болеющих детей // Антибиотики и химиотер. 2008, т. 53, № 5–6, с. 35–41.
- Савенкова М. С. Значение и место оральных цефалоспоринов III поколения в педиатрической практике // Consilium Medicum. Приложение к журналу Педиатрия. 2007, т. 10, № 2, с. 62–66.
- Карпов О. И. Макролиды: новая парадигма — фармакодинамика/иммуномодуляция // Клин. Фармакология и терапия. 2005. № 5. с. 20–23.
- Popa G., Gafitanu E. Oral disintegrating tablets. A new, modern, solid dosage form // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2003, 107: 497–502.
- Мухина М. Ф., Белоусов Ю. Б. Вильпрафен-Солютаб: современный подход к лечению внебольничной пневмонии // Трудный пациент. 2009, т. 7, № 10, с. 31–34.
- Киселев О. И., Ершов Ф. И., Быков А. Т., Покровский В. И. Пандемия гриппа 2009/10: противовирусная терапия и тактика лечения. Санкт-Петербург—Москва—Сочка. 1010. 65 с.
- Деева Э. Г. Грипп. На пороге пандемии. Руководство для врачей. Изд. «Геотар-Медиа». 2008. 198 с.
- Киселева Н. М., Кузьменко Л. Г. Противовирусные препараты в общей практике // Лечащий Врач. 2007, № 9, с. 61–64.
- Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. и др. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Детские инфекции. 2008, № 4. с. 35–41.
- Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Седова М. С. и др. Клинико-иммунологическая эффективность применения инозина пранобекс при острых респираторных инфекциях у детей с atopической бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2010, т. 7, № 3, с. 98–105.
- Сергеев Ю. В., Малышев А. Ю., Сергеев А. Ю. Изопринозин в терапии больных atopическим дерматитом // Иммунология, аллергология и инфектология. 1999, № 1, с. 53–57.
- Маркова Т. П. Применение изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей // Фарматека. 2009, № 6, с. 46–49.
- Симованян Э. Н., Денисенко В. Б., Григорян А. В. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения // Педиатрия. 2007, т. 86, № 3, с. 75–81.

Энтеросорбция — эффективный метод эфферентной этиопатогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей

А. А. Новокшенов, кандидат медицинских наук, профессор

Н. В. Соколова, кандидат медицинских наук

РГМУ, Москва

Ключевые слова: дети, энтеросорбенты, острые кишечные инфекции, абсорбция, адсорбция, смектит диоктаэдрический.

Одним из важных методов этиопатогенетической терапии эндотоксикоза и профилактики его прогрессирования, особенно при острой и хронической гастроэнтерологической патологии, является энтеросорбция. Термин «энтеросорбция» был предложен еще в начале 90-х гг. XX в. для обозначения нового метода сорбционной терапии, состоявшего в ежедневном пероральном приеме высокоактивных синтетических углей сферической грануляции, полученных путем пиролизической обработки различных полимерных смол [1].

Энтеросорбция — метод, основанный на связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток, относится к наиболее древним методам эфферентной терапии. Такие известные врачеватели, как Гиппократ и Авиценна, считали очищение организма залогом здоровья и долгой жизни. И сегодня энтеросорбенты являются обязательным компонентом комплексной терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом. Энтеросорбенты — это препараты различной структуры, обладающие при приеме внутрь как прямым, так и опосредованным действием [2, 3].

К прямым относится детоксицирующее действие энтеросорбентов в отношении различных токсических веществ и метаболитов, в том числе сорбция и элиминация из ЖКТ токсических продуктов обмена (индол, скатол и др.),

биологически активных веществ (гистамин, серотонин и др.), продуктов воспалительного процесса в кишечнике, патогенных бактерий и вирусов, бактериальных токсинов, газов и др. Энтеросорбенты, связывая токсические вещества в просвете кишечника, прерывают процессы их резорбции, рециркуляции в организме и тем самым оказывают опосредованный клинический эффект. Опосредованный эффект энтеросорбции обусловлен предотвращением или ослаблением клинических проявлений эндотоксикоза, в том числе симптомов интоксикации и токсикоза, способностью энтеросорбентов поддерживать нормальный микробиоценоз кишечника, что ведет к улучшению пищеварения в тонком кишечнике, нормализации моторной и эвакуаторной функции, восстановлению целостности и проницаемости слизистых оболочек кишечника, повышению метаболической активности энтероцитов, которые по мощности систем детоксикации и биотрансформации субстратов в совокупности не уступают печени. Кроме того, детоксикация организма с помощью энтеросорбции положительно влияет на функциональное состояние иммунной системы [1, 2, 4]. Таким образом, энтеросорбция уменьшает токсическую нагрузку на органы выделения, в первую очередь на печень и почки. Кроме этого, энтеросорбенты, оставаясь в пределах ЖКТ и не имея собственной фармакодинамики, оказывают мощное системное (дистантное) воздействие на организм — устраняют нарушения липидного обмена, подавляют элементы системной воспалительной реакции, способствуют компенсации и улучшают функцию внутренних органов. Механизмы лечебного действия энтеро-

сорбции до сих пор продолжают обсуждаться. Так, в основе метода сорбционной детоксикации организма лежат научно обоснованные четыре механизма снижения системной концентрации токсических веществ и метаболитов. Первый механизм предполагает возможность обратного пассажа токсических веществ из крови в кишечник с дальнейшим их связыванием на сорбентах (сходен с механизмом кишечного диализа). Второй — сводится к очистке пищеварительных соков ЖКТ, содержащих значительное количество токсичных веществ. Третий — заключается в модификации липидного и аминокислотного спектров кишечного содержимого (за счет избирательного поглощения сорбентом свободных жирных кислот). Четвертый механизм сводится к удалению токсических веществ, образующихся в самом кишечнике, и снижению тем самым функциональной нагрузки на печень, что позволяет более полно использовать ее детоксикационный потенциал для смягчения проявлений системного токсикоза.

В основу классификации современных энтеросорбентов положено несколько принципов: лекарственная форма (порошок, таблетки, капсулы, пасты и др.), структура, природа материала (помимо синтетических материалов для энтеросорбции могут использоваться природные полимеры на основе лигнина, хитина, целлюлозы, глин (алюмосиликаты, цеолиты и др.)), а также вид взаимодействия между сорбирующим материалом (сорбентом) и связанным веществом (сорбатом). Процессы сорбции осуществляются четырьмя основными путями: адсорбция, абсорбция, ионообмен и комплексообразование [2, 3]. Адсорбция — процесс взаимодействия

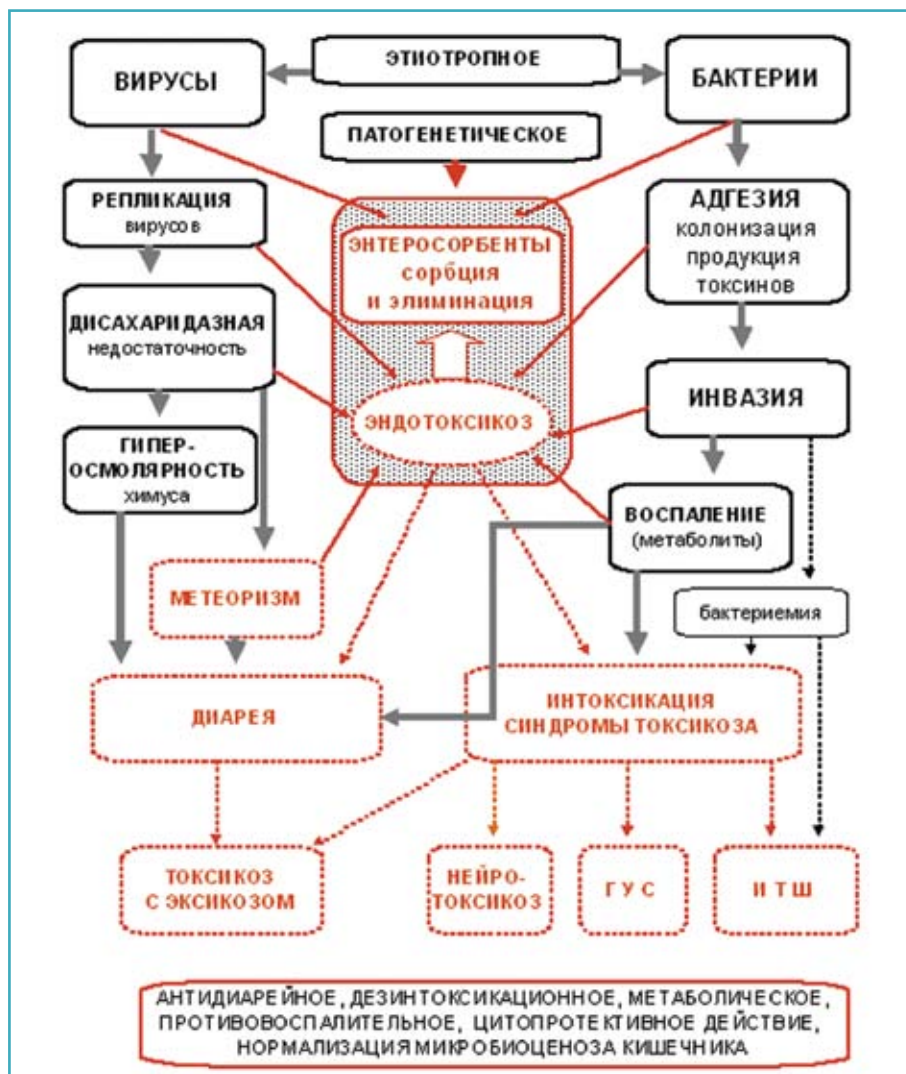


Рис. 1. Схема патогенеза ОКИ (этиотропное и патогенетическое действие)

между сорбентом и сорбатом, протекающий на границе раздела сред (жидкости и поверхности сорбента) за счет физических или химических процессов. Адсорбенты имеют пористую структуру. Происходит накопление и фиксация в порах адсорбента сорбируемых веществ, растворенных в жидкостях, что ведет к снижению их концентрации в окружающей среде. Связывание адсорбата, ограниченное удельной сорбционной емкостью используемого сорбента, является динамически равновесным процессом. Абсорбция — процесс поглощения сорбата всем объемом сорбента (абсорбента). В качестве сорбента выступает жидкость, и процесс взаимодействия является по сути растворением вещества. Интенсивность абсорбции лимитируется растворимостью вещества. Клинический эффект процесса абсорбции при гастроинтестинальной детоксикации и метаболической коррекции прослеживается,

если растворитель не всасывается или после введения через короткий период времени жидкость выводится через зонд. Ионнообмен — процесс замещения ионов на поверхности сорбента ионами сорбата. Проявлением ионнообмена при энтеросорбции можно назвать регулирование уровня в крови желчных кислот, фосфатов, калия, кальция и других ионов. Комплексообразование распространено в живой природе. За счет образования комплексов осуществляются нейтрализация, транспорт и выведение из организма многих веществ (антигенов, билирубина, многих ксенобиотиков и др.). Комплексообразующий реагент — это молекула или ион, образующие устойчивые связи с лигандом. Образующийся комплекс может быть как растворимым, так и нерастворимым в жидкости. Среди существующих медикаментозных средств важное место занимают комплексообразующие реагенты, взаимодействующие с ядами.

По химической структуре энтеросорбенты можно разделить на несколько групп: углеродные энтеросорбенты (активированный уголь: Карболонг, Карбовит, Карбосфер и др.); энтеросорбенты на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов (Холестирамин, Холестид, Холезивилам и др.); кремнийсодержащие энтеросорбенты (Энтеросгель, Смекта, Неосмектин, полисорб, белая глина и др.); природные органические на основе пищевых волокон, гидролизного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов (микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), Полифепан, Альгисорб, Филтрум-СТИ и др.); комбинированные энтеросорбенты, имеющие в составе два и более типов вышеуказанных сорбентов или дополнительных компонентов (витамина С, ферментов, пробиотиков, фруктоолигосахаридов, лактулозы и др.), расширяющих спектр лечебного или профилактического действия энтеросорбента (Энтеросорбент СУМС-1, Ультрасорб, Энтегнин-Н, Лактофилтрум, Рекицен-РД, Белый уголь, Эубикор, Филтрум-Сафари и др.).

Энтеросорбция при инфекционных заболеваниях является патогенетически обоснованным способом терапии. Энтеросорбенты успешно используются не только в качестве патогенетической, но и этиотропной моно- и комбинированной терапии при кишечных инфекциях. Это особенно важно в связи с ростом полирезистентности микроорганизмов к антибиотикам и химиопрепаратам. Сорбенты способны поглощать эндо- и экзотоксины, фиксировать и элиминировать возбудителей бактериальной и вирусной природы (рис. 1). Дополнительная сорбция токсических продуктов воспаления и нарушенного пищеварения может существенно уменьшить проявления эндотоксикоза и, соответственно, клинических синдромов интоксикации и токсикоза, диарейного синдрома. Можно предполагать, что использование энтеросорбентов в терапии острых кишечных инфекций (ОКИ) с первых дней заболевания за счет сорбции экзотоксинов патогенных бактерий (например, некротоксина клостридий, шига-токсина энтерогеморрагических эшерихий и др.) может предупредить развитие тяжелых осложнений (язвенно-некротического процесса в кишечнике, гемолитико-уремического синдрома и др.).

В многочисленных клинических исследованиях установлено, что при ОКИ инвазивного типа диареи (шигеллез, сальмонеллез и др.), в патогенезе которых особое значение имеют адгезия, цитотоксическое действие возбудителей и эндотоксикоз, энтеросорбенты, в отличие от антибактериальных препаратов, оказывают быстрый и выраженный дезинтоксикационный, гипотермический и антидиарейный клинический эффект [5–7]. При этом за счет сорбции и элиминации из кишечника конкурентной патогенной и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) энтеросорбенты не оказывают отрицательного воздействия на микробиоценоз кишечника. Клиническая эффективность некоторых энтеросорбентов при легких и среднетяжелых формах ОКИ не уступает широко используемым в клинической практике антибактериальным препаратам (фуразолидон, гентамицин, цефтриаксон и др.) [8–10], следовательно, энтеросорбенты могут быть использованы и как средства этиотропной монотерапии. Комбинированное использование в лечении ОКИ энтеросорбентов с антибактериальными препаратами или пробиотиками с первых дней заболевания существенно повышает клиническую и санирующую эффективность проводимой терапии [7, 11, 12].

Аналогичные результаты были получены и в наших исследованиях [13] при включении в состав комплексной терапии ОКИ инвазивного типа диареи энтеросорбента Фильтрум-СТИ. Под нашим наблюдением находилось 60 больных легкими (12) и среднетяжелыми (48) формами ОКИ в возрасте от 1 года до 14 лет, из них 40 больных в составе комплексной терапии получали энтеросорбент Фильтрум-СТИ как средство этиотропной монотерапии (20) или в комбинации с фуразолидоном (20). Этиологический диагноз был расшифрован у 19 (31,7%) больных: шигеллез Зонне и Флекснера — у 8, сальмонеллез — у 6 и у 5 больных этиологическим фактором были представители УПМ (синегнойная палочка, кампилобактер и протей). Установлено, что «этиотропная» монотерапия энтеросорбентом является более эффективной, чем лечение фуразолидоном, и существенно повышается при их совместном использовании в лечении среднетяжелых форм ОКИ бактериальной этиологии инвазивного типа диареи (рис. 2).

Анализ темпа регресса ведущих клинических синдромов ОКИ у детей по дням от начала этиотропной комбинирован-

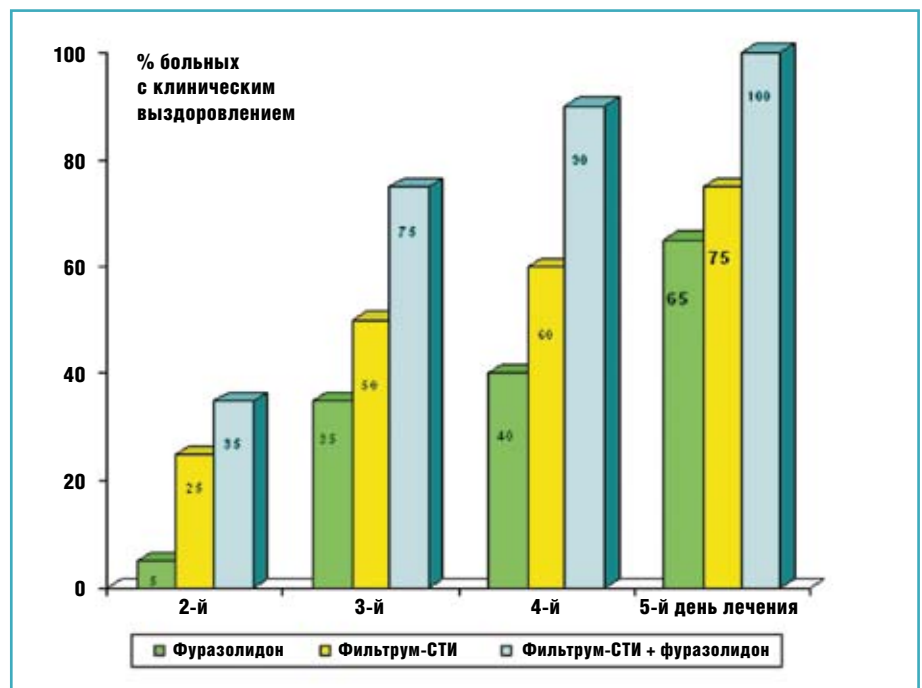


Рис. 2. Клиническая эффективность энтеросорбента Фильтрум-СТИ в лечении среднетяжелых форм ОКИ инвазивного типа диареи у детей (n = 60)

ной терапии показал, что в первые три дня лечения по схеме «фуразолидон + энтеросорбент» симптомы инфекционного токсикоза (вялость, сниженный аппетит, лихорадка и др.) исчезали значительно быстрее, чем при лечении только фуразолидоном. В группе больных, получавших комбинированную этиотропную терапию, уже на 2-й день симптомы инфекционного токсикоза исчезли у 50%, а на 3-й день — у 90% больных, при монотерапии фуразолидоном — лишь у 20% и 50% детей соответственно. Средняя продолжительность симптомов инфекционного токсикоза в группе больных, получавших комбинированную терапию, составила $2,6 \pm 0,2$ дня, а при монотерапии фуразолидоном — $3,5 \pm 0,2$ дня ($p < 0,001$). Помимо быстрого и довольно выраженного дезинтоксикационного клинического эффекта при лечении ОКИ у детей по схеме «фуразолидон + энтеросорбент» нормализация стула и клиническое выздоровление происходят в более ранние сроки, чем при монотерапии фуразолидоном. Так, уже на 2-й день лечения с использованием энтеросорбента у 35%, а на 3-й — у 75% детей наступила полная нормализация стула и клиническое выздоровление, в то время как при лечении только фуразолидоном клиническое выздоровление в эти сроки наступило только у 5% и 35% детей соответственно. Средняя продолжительность диарейного синдрома при комбинированной терапии составила

$2,9 \pm 0,24$ дня, а при монотерапии фуразолидоном — $4,9 \pm 0,4$ дня ($p < 0,001$). Существенно повышалась и санирующая эффективность комбинированной терапии: повторного высева возбудителей ОКИ мы не наблюдали, в то время как при монотерапии фуразолидоном в 33% случаев по окончании 5-дневного курса имел место повторный высев сальмонелл и синегнойной палочки. Высокая антибактериальная активность энтеросорбентов не только способствует санации ЖКТ от патогенов, но и может оказывать опосредованное иммуномодулирующее действие за счет детоксикации и предупреждения антигенной перегрузки иммунной системы, что создает благоприятные условия для купирования инфекционного процесса.

Этиотропное лечение вирусных диарей остается нерешенной проблемой. В настоящее время в качестве средств этиотропной терапии используются специфические иммуноглобулины, индукторы интерферона и препараты с иммуномодулирующим действием, а для этиопатогенетической терапии — пробиотики и энтеросорбенты. Этиотропное действие энтеросорбентов при вирусных диареях обусловлено их способностью к сорбции и элиминации из кишечника вирусов, а также сопутствующей УПМ. Помимо сорбции и элиминации рота- и других вирусов, такие энтеросорбенты, как смектит диоктаэдрический, полиметилсилоксана полигидрат и на основе лигнина гидро-

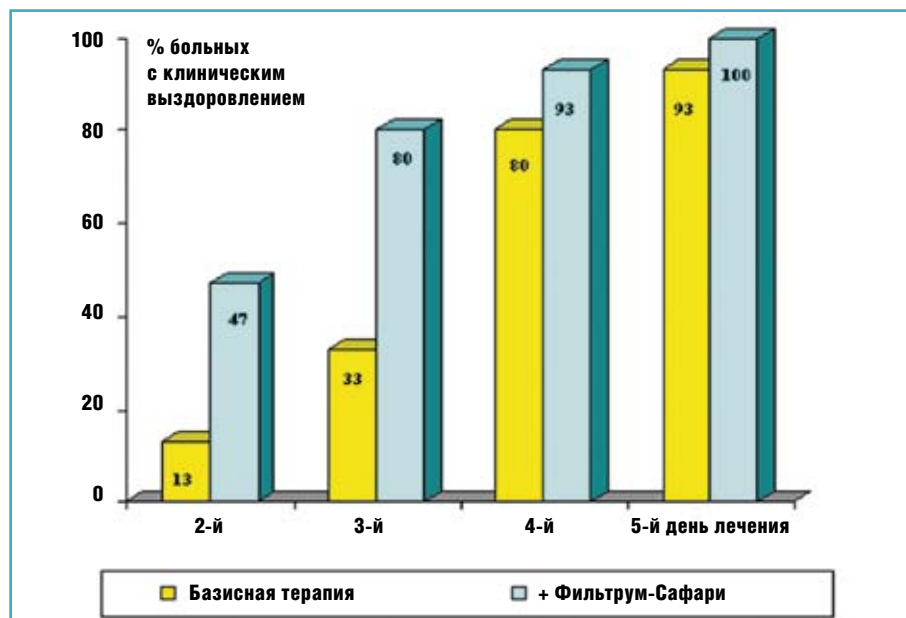


Рис. 3. Клиническая эффективность энтеросорбента Филтрум-Сафари в составе комплексной терапии среднетяжелых форм ОКИ вирусной этиологии (n = 45)

лизного (Филтрум, Лактофилтрум Филтрум-Сафари), ограничивают проникновение последних через защитный слизистый барьер кишечника, предупреждают развитие лактазной недостаточности за счет сорбции избытка дисахаридов; сорбируют газы, купируя тем самым явления метеоризма и связанные с ним абдоминальные боли; нормализуют всасывание воды и электролитов, а также количественный и качественный состав микрофлоры кишечника; оказывают выраженный дезинтоксикационный и антидиарейный клинический эффект.

При выборе энтеросорбента для включения его в состав комплексной терапии ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии необходимо учитывать наличие у препарата способности к адсорбции или абсорбции и элиминации патогенных бактерий и вирусов. Необходимым условием повышения терапевтической эффективности является назначение энтеросорбентов как можно в более ранние сроки болезни. Использование их в 1-й день болезни значительно улучшает исход заболевания, особенно у детей раннего возраста, и может оказывать «обрывающее» действие на течение вирусной диареи. По данным литературы, большинство публикаций по изучению клинической эффективности энтеросорбентов в составе комплексной терапии ОКИ вирусной этиологии у детей касаются в основном таких энтеросорбентов, как смектит диоктаэдрический [14–17].

В последние годы особое внимание уделяется разработке и внедрению в клиническую практику комбинированных (комплексных) энтеросорбентов, в состав которых помимо сорбента введены дополнительные компоненты, расширяющие их спектр лечебного и профилактического действия: Энтегнин-Н (лигнин + аскорбиновая кислота), Рекицен-РД (пектин + комплекс витаминов и микроэлементов, незаменимые аминокислоты и винные дрожжи — *Saccharomyces vini*), Белый уголь (диоксид кремния + микрокристаллическая целлюлоза), Альгилоса кальция (альгиновая кислота + клетчатка и кальций), Лактофилтрум (лигнин + лактулоза), Экстралакт содержит активированный комплекс биополимеров (целлюлозу, гемицеллюлозу, пектин и лигнин), ферменты (протеазу и липазу), бактерии (*Lactobacillus acidophilus*) и комплекс витаминов) и др.

Заслуживает внимания также новый отечественный комбинированный энтеросорбент Филтрум-Сафари (жевательные пастилки) — комплексный препарат природного происхождения, зарегистрирован в РФ как биологически активная добавка к пище. Соединяет в себе свойства энтеросорбента и пребиотика благодаря содержанию в нем лигнина, известного своими сорбционными и детоксикационными свойствами, и пребиотика — фруктоолигосахарида, способствующего восстановлению количественного и качественного состава собственной микрофлоры кишечника, то есть ее основных функций. Препарат

специально создан для детей, приятен на вкус, выпускается в виде пастилок со вкусом шоколада или лесных ягод, гипоаллергенный.

Клиническая и санирующая эффективность энтеросорбента Филтрум-Сафари была изучена нами у 45 больных среднетяжелыми формами гастроэнтеритов осмотического типа диареи в возрасте от 3 до 13 лет. Вирусная (рота- и норовирусная) этиология заболевания была подтверждена методом реакции латекс-агглютинации и полимеразной цепной реакции в 82% случаев. Из них 30 больных получали энтеросорбент в составе базисной терапии (диета, оральная регидратация, ферменты и симптоматические средства) 3–5-дневным курсом. В группе больных, получавших энтеросорбент, уже на 2-й день лечения более чем в половине случаев (у 60%), а на 3-й день у всех больных (100%) полностью исчезли симптомы интоксикации и эксикоза, в то время как в группе больных (n = 15), получавших только базисную терапию, — лишь в 20% и 87% случаев соответственно. Важно, что включение в состав комплексной терапии энтеросорбента оказывало также быстрый и выраженный гипотермический эффект: уже в 1-й день лечения у 60%, а к концу вторых суток практически у всех пациентов (97%) нормализовалась температура тела, а в группе сравнения — в 7% и 53% случаев соответственно. Более выраженными в первые 2–3 дня от начала лечения были различия и в динамике нормализации частоты и характера стула. Уже на 2-й день лечения энтеросорбентом нормализация частоты и характера стула и, соответственно, клиническое выздоровление имело место у 47% больных, а на 3-й день — в 80% случаев, в то время как в группе сравнения лишь в 13% и 33% случаев соответственно (рис. 3). Средняя продолжительность диарейного синдрома сократилась с $3,8 \pm 0,2$ дня при базисной терапии до $2,6 \pm 0,1$ дня в группе больных, получавших энтеросорбент ($p < 0,001$). Санация организма от вирусов на 4–5 дни от начала лечения в группе больных, получавших только базисную терапию, имела место в 27%, в то время как в группе больных, получавших энтеросорбент, — в 53% случаев. Таким образом, помимо выраженного дезинтоксикационного, гипотермического и антидиарейного клинического эффекта новый энтеросорбент Филтрум-Сафари при вирусных диареях обладает этиотропным противо-

вирусным действием и может быть использован как эффективное средство этиопатогенетической терапии.

Область применения энтеросорбентов постоянно расширяется. Некоторые из них выводят радионуклиды и эффективны при лучевом и термическом поражении, что перспективно для использования их с профилактической целью в условиях неблагоприятной экологической обстановки. При пищевых токсикоинфекциях (например, ботулизме), а также отравлениях лекарствами, грибами, химическими и другими веществами целесообразно использование коротким курсом пористых энтеросорбентов, созданных на основе гранулированных активированных углей, отличающихся высокой способностью к адсорбции и фиксации, а также волокнистых углей.

При вирусных гепатитах эффективными являются энтеросорбенты, которые способны связывать желчные кислоты, холестерин, билирубин, что является показанием для их применения при синдроме холестаза. При хронических заболеваниях печени положительное действие энтеросорбентов может быть обусловлено и их взаимодействием с желчными кислотами. Наибольший эффект достигается при сочетании

дренирования желчевыводящих путей со стимуляцией желчеотделения и применением селективных энтеросорбентов (например, холестирамина). При таких заболеваниях ЖКТ, как язвенная болезнь желудка, энтероколит, панкреатит, синдром мальабсорбции, гастрит и другие, энтеросорбция используется в комплексе лечения как метод детоксикации и цитопротекции [18–20].

Энтеросорбенты способствуют более быстрой регенерации язв и эрозий, уменьшению воспалительного процесса, исчезновению болей в животе, метеоризма и прекращению диспепсических явлений. Прием энтеросорбентов при неспецифическом язвенном колите приводит к снижению болевого синдрома, уменьшению вздутия живота, нормализации стула, исчезновению гемоколита, что сопровождается восстановлением целостности и проницаемости слизистых оболочек толстой кишки. Однако лучший положительный клинический эффект при гастроэнтерологических заболеваниях (холецистит, панкреатит, гастродуоденит) наблюдается при использовании энтеросорбентов в комбинации с поликомпонентными ферментами, что приводит к удлинению периода ремиссии заболевания.

К особенностям терапии энтеросорбентами следует отнести то, что их не следует совмещать с другими медикаментами — интервал между их приемами должен быть не менее 1,5–2 ч. Отрицательным фактором, особенно угольных сорбентов, является сорбция витаминов, минеральных солей и других полезных веществ, а также неспецифическая сорбция ферментов (пепсина, трипсина, амилазы), что требует коррекции заместительной терапии ферментными препаратами. Кроме того, угольные энтеросорбенты могут оказывать повреждающее действие на слизистую, и их не следует длительно использовать при наличии эрозивного или язвенного процесса в ЖКТ. В связи с этим необходимо строго соблюдать рекомендованные инструкции показаний, противопоказаний и продолжительность курса лечения, который в большинстве случаев не превышает 3–5 дней. Клинический эффект энтеросорбентов зависит от своевременности их назначения — чем раньше назначается препарат, тем выше коэффициент сорбции и клинический эффект. Энтеросорбентные препараты целесообразно применять как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара в комплексе терапевтических мероприятий. ■

Энтеросорбенты для быстрого и стойкого лечения рвоты и диареи при острых кишечных инфекциях любой этиологии

Фильтрум®-Сафари
все лучшее от Фильтрума®СТИ



№10 и №50



№6 и №18

- Доказанная эффективность при ротавирусной инфекции
- Широкий спектр: острая вирусная и бактериальная кишечные инфекции
- Лечение и профилактика при синдроме «диарея путешественника»
- Отравления различной этиологии



Фильтрум®-Сафари: Рег.свид. № 77.99.23.3.У.3023.5.10 от 06.05.2010
Фильтрум®СТИ: Рег. уд. № Р N001189/01

ABBA PSC

www.filtrum.ru
www.filtrum-safari.ru

Литература

1. Николаев В. Г. и др. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции. В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: Тезисы докладов. Харьков; 1982; с. 112–114.
2. Николаев В. Г. и др. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // Вестник проблем биологии и медицины. 2007; 4: 7–17.
3. Хотимченко Ю. С., Кропотов А. В. Применение энтеросорбентов в медицине // Тихоокеанский мед. журнал. 1999; 2: 84–89.
4. Беляков Н. А. Энтеросорбция. Центр сорбционных технологий. Л.; 1991; 329 с.
5. Колоколов В. А. Клинико-патогенетическое обоснование применения некоторых энтеросорбентов (Смекта и Энтерокал-М) в лечении дизентерии и сальмонеллеза у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998; 20 с.
6. Мазанкова Л. Н., Павлова А. А. Совершенствование патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей // Детские инфекции. 2006; 4: 67–69.
7. Учайкин В. Ф. и др. Место и значение энтеросорбции в этиопатогенетической терапии ОКИ у детей // Педиатрия. 2007; 86 (2): 44–50.
8. Зайцева И. А., Кошкин А. П., Левин Д. Ю. Энтеросорбент Фильтрум в терапии острых кишечных инфекций // Детские инфекции. 2005; 1: 61–62.
9. Мартынова Г. П., Жуковская Т. А., Меньщикова М. Л., Глазкова Е. В. Энтеросорбция — современный метод лечения кишечных инфекций у детей. В кн.: Материалы IV Конгресса детских педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей». М.; 2005; с. 116.
10. Новокишинов А. А., Соколова Н. В., Ларина Т. С., Бережкова Т. В. Роль энтеросорбентов в составе комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей // Практика педиатра. 2008; 5: 20–26.
11. Баранов А. А., Володин Н. Н., Самсыгина Г. А. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. В кн.: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2007; 15 (2); с. 64–148.
12. Ватутина О. В., Лучшее В. И., Бузова С. В. Влияние энтеросорбента Фильтрум на уровень специфической эндотоксемии у больных шигеллезом Флекснера. В кн.: Материалы XIV Конгресса «Человек и лекарство». М.; 2007; с. 536.
13. Новокишинов А. А., Портных О. Ю., Соколова Н. В. Изучение клинической эффективности орального сорбента Фильтрум при ОКИ у детей. В кн.: Применение метода энтеросорбции в практической медицине. М.; 2002; с. 24–31.
14. Мазанкова Л. Н. Альтернативный метод лечения острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М.; 2003; 28 с.
15. Филиппова Г. М., Иванов И. В., Ефименко О. Е., Манченко С. М. Применение диосмектита в комплексной терапии острых вирусно-бактериальных кишечных инфекций у детей // Вопросы совр. педиатрии. 2008; 7 (6): 42–48.
16. Новокишинов А. А. и др. Клиническая эффективность и воздействие на микробиоценоз кишечника нового отечественного энтеросорбента Неосмектин в комплексной терапии ОКИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей // Детские инфекции. 2007; 6 (1): 60–65.
17. Горелов А. В., Трефилова И. Ш., Белова Н. В. Смекта — препарат выбора при лечении ротавирусной инфекции у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997; 6: 35–38.
18. Учайкин В. Ф., Новокишинов А. А., Соколова Н. В., Бережкова Т. В. Энтеросорбция — роль энтеросорбентов в комплексной терапии острой и хронической гастроэнтерологической патологии. Пособие для врачей. М.; 2008; 24 с.
19. Гриневич В. Б., Сас Е. И. Клинические эффекты Неосмектина в составе комплексной терапии больных хроническим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006; 6: 49–55.
20. Маев И. А., Шевченко Ю. Н., Петухов А. Б. Клиническое применение препарата энтеросгель у больных с патологией органов пищеварения. Новые подходы к терапии. Методические рекомендации. М.; 2000; с. 30–45.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров

для получения по почте (РФ) —

561 руб.

11 номеров

для получения по почте (РФ) —

1028,50 руб

В стоимость входят 10% НДС.

Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.

Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.

Цены действительны до 30 ноября 2011 г.

Банковские реквизиты:

ЗАО «Издательство «Открытые системы»,

ИНН 7706128372, р/с 40702810438170101424

в Московском банке ОАО «Сбербанк России», г. Москва

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, КПП 771001001,

ОКОНХ 87100, ОКПО 45880530

* с 2008 года журнал
вошел в список изданий,
рекомендованных
Высшей Аттестационной
Коммиссией (ВАК)

Оплата производится
в рублях.
Назначение платежа
«Подписка на журнал
«Лечащий Врач»,
в том числе 10% НДС»

По вопросам подписки
обращаться:
тел.: (495) 725-47-85
e-mail: xpress@osp.ru,
http://www.lvrach.ru

Реклама

Пожалуйста, заполните отрезную карточку и вышлите ее вместе с копиями сертификата подписчика (если Вы владелец сертификата) и документа об оплате (копию квитанции почтового перевода или платежное поручение с отметкой банка) по факсу: 253-92-04/05 с пометкой «маркетинг» или по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д. 8, стр. 3, издательство «Открытые системы», маркетинг.

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 3 / 11

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____
полностью

Адрес _____

страна, индекс, нас.

пункт, область, улица, _____

дом/корп./кв. _____

Место работы _____

Должность _____

E-mail: _____

Телефон _____

Специальность _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

Клиническая динамика ювенильного ревматоидного артрита у детей

Е. Ю. Емельянчик*, доктор медицинских наук, профессор

А. Б. Салмина*, доктор медицинских наук, профессор

А. К. Михайлова*

Е. П. Кириллова*, кандидат медицинских наук, доцент

Л. Н. Анциферова**

Е. А. Аникина**

*Красноярский ГМУ им. В. Ф. Войно-Ясенецкого,

**КГБУЗ Красноярская краевая детская больница, Красноярск

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, олигоартрит, полиартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, анкилозирующий спондилоартрит, Сандиммун Неорал, метотрексат, метилпреднизолон.

Динамика клинико-лабораторных проявлений ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) — одна из широко обсуждаемых проблем ревматологии, актуальность которой определяют два основных аспекта — особенности течения заболевания у детей с различными вариантами дебюта и эффективность различных подходов базисной терапии.

Результаты ретроспективных исследований ЮРА отражают дискуссионные мнения авторов о возрастной эволюции болезни — число больных с непрерывным прогрессированием заболевания варьирует от 33% до 75%, некоторые исследователи считают, что только 10–20% пациентов имеют серьезные нарушения трудоспособности и у большинства детей заболевание имеет благоприятное течение [1–4]. В то же время в литературе представлена и негативная динамика течения ЮРА — развитие грубого функционального дефицита в 30% случаев и инвалидности — у 51,5% больных с различными вариантами дебюта [5, 6].

Клинический полиморфизм течения различных вариантов ЮРА позволил даже высказать предположение о нозологической гетерогенности различных форм болезни. Так, олигоартикулярный вариант с благоприятным тече-

нием имеет настолько выраженные отличия от других вариантов ЮРА, что рассматривается как отдельное заболевание [6]. В ряде работ обсуждается предположение о том, что на течение заболевания оказывают влияние возраст и характер дебюта [5, 7, 8].

Длительное наблюдение больных установило, что важнейшим фактором, определяющим тяжесть состояния, выраженность костной деструкции и прогрессирование суставного синдрома, является активность заболевания [6, 8]. Тем не менее, динамика ведущих клинических проявлений с учетом активности у детей с ЮРА до сих пор не рассматривалась. Кроме того, если для определения функциональной способности пациентов в последнее время в практику ревматолога входят стандартизованные опросники, то унифицированный способ количественной оценки активности заболевания у детей пока не принят.

С целью исследования особенностей клинической динамики ЮРА в зависимости от активности заболевания и определения диагностической ценности количественного критерия активности DAS4 проведено трехлетнее наблюдение с ретроспективной оценкой дебюта у 94 пациентов.

Диагноз ЮРА устанавливался при наличии артрита у ребенка моложе 16 лет, сохранявшегося более 12 недель, с симметричным поражением суставов конечностей, вовлечением мелких суставов кистей, а также при развитии картины системного артрита — лихо-

радки, артралгий (артрита) и макуло-папулезной сыпи.

Критериями включения были наличие ЮРА и согласие пациента (его родителей) принять участие в исследовании. Критерии исключения, соответственно, составили: хронические артриты, не соответствующие диагностическим признакам ЮРА, отказ пациента или его семьи от участия в исследовании.

Все больные были разделены на три группы в соответствии с общепринятыми признаками активности ЮРА. Первая степень активности заболевания установлена у больных с поражением не более 4 суставов, минимальными значениями СОЭ — до 20 мм/час, нормальным уровнем С-реактивного белка (СРБ) и IgG; вторая степень документирована при интермиттирующем течении артрита и значениях СОЭ не более 40 мм/час, погранично повышенных СРБ, IgG; третья степень регистрировалась при наличии системных проявлений артрита, большого количества припухших и болезненных суставов, длительности утренней скованности более часа и высокой иммунологической и гуморальной активности — высокие значения СРБ, IgG и/или положительный РФ, СОЭ > 40 мм/час.

Количественный показатель активности заболевания DAS4 определялся по формуле:

$$\text{DAS4 (4 параметра)} = 0,53938 \times \sqrt{\text{СИР}} + 0,06465 \times (\text{ЧПС44}) + 0,33 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,224, \text{ где}$$

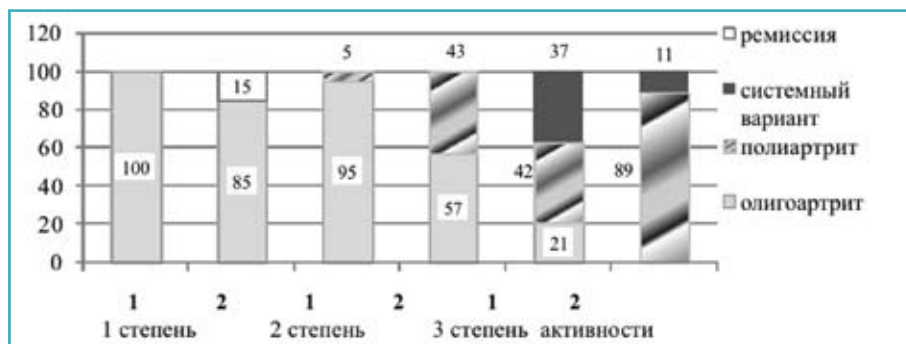


Рис. Динамика распределения клинических форм ЮРА в группах с разной степенью активности болезни (в процентах). 1 — распределение клинических форм ЮРА в дебюте, 2 — распределение в динамике

СИР — суставной индекс Ричи, определяющий число болезненных суставов и степень болезненности;

ЧПС — число припухших суставов;

СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Оценка диагностической значимости DAS4 проводилась с помощью расчета чувствительности и специфичности показателя по формулам:

Se (чувствительность) = $a/(a + c)$

Sp (специфичность) = $d/(b + d)$, где a — число истинно положительных результатов; b — число ложно положительных результатов; c — число ложно отрицательных результатов; d — число истинно отрицательных результатов.

Течение ЮРА определялось по динамике показателя активности заболевания (DAS4), суставного синдрома (по числу и характеру поражения суставов), формированию функциональной недостаточности (по данным модифицированного опросника CHAQ — the Childhood Health Assessment Questionnaire). Клиника дебюта оценивалась в первые 3–6 месяцев болезни, динамика ЮРА определялась в период от начала 3-го года (условно по окончании этапа «раннего» артрита) до 10 лет стажа болезни (медиана равна 4 годам 1 месяцу, 25-й и 75-й центили — соответственно 2 годам 10 месяцам и 6 годам 8 месяцам).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 8.0. Оценка достоверности различий между показателями дебюта и характеристиками течения ЮРА в группах осуществлялась с помощью критерия Вилкоксона.

Дебют болезни был документирован в период с 1999 по 2009 гг., следовательно, стаж болезни детей в период формирования групп составил от 2 до 10 лет.

В группе больных с минимальной степенью активности (5 мальчиков,

15 девочек, средний возраст дебюта Me — 10 лет, 25-й и 75-й центили — 7,5 и 13 лет) анализ клинических симптомов дебюта выявил, что у всех пациентов отмечался олигоартрит, причем у мальчиков отмечались изолированные гонартролиты, у девочек синовит ограничивался поражением 1–3 суставов — как правило, одного или обоих коленных, голеностопных, лучезапястных в сочетании с одним пястно- (плюснефаланговым) или межфаланговым суставом (рис.).

В данной группе базисная терапия применялась только у 60% больных и назначалась относительно поздно — через 6–8 месяцев с момента начала болезни, была представлена приемом метотрексата в дозе 7,5–12,5 мг/м² в неделю, в одном случае метотрексат вводился парентерально (внутримышечно, в дозе 25 мг/м²), так как отмечался выраженный персистирующий синовит коленного сустава при отсутствии гуморальных признаков активности. У остальных детей отмечалась относительно низкая комплаентность по отношению к базисной терапии ввиду нетяжелого течения артрита и преимущественное применение симптоматической терапии — периодический прием пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и применение препаратов местного действия.

В динамике у больных с минимальной активностью (средний возраст Me 13 лет, 25-й и 75-й центили 10,5 и 16,3 года) в трех случаях (15%) отмечалась стойкая клинико-лабораторная ремиссия, остальные продолжали наблюдаться с прежними проявлениями интермиттирующего синовита одного-трех суставов при минимальной гуморальной и иммунологической активности болезни. Рентгенологические изменения в виде

остеопороза эпифизов вовлеченных суставов отмечались в 15% случаев.

У пациентов с 2-й степенью активности (39 больных, 8 мальчиков и 31 девочка, средний возраст дебюта Me — 9 лет, 25-й, 75-й центили — 4 и 16 лет соответственно) в начале заболевания преобладал олигоартрит — то есть поражение преимущественно крупных и мелких суставов верхних и/или нижних конечностей, у мальчиков — с симптомами энтезитов и в последующем сакроилеита у 4 человек, что позволило поставить диагноз «анкилозирующий спондилоартрит». У двух девочек с невысокой активностью (5% группы) в первые полгода помимо коленных и голеностопных были вовлечены мелкие суставы кистей, стоп, шейного отдела позвоночника, что позволило трактовать диагноз как полиартрит.

Базисная терапия в данной группе назначалась сразу после постановки диагноза, монотерапию метотрексатом в дозе 10–15 мг/м² в неделю в сочетании с симптоматическим лечением НПВП получали 20 детей, то есть 51% пациентов; у семи детей (18%) с распространенным артритом и ростом активности болезни проводились повторные курсы плазмафереза в комбинации с пульс-терапией метилпреднизолоном с целью снижения активности заболевания. Остальные 19 больных (49%), в том числе все дети с распространенным артритом (43%), получали комбинированную базисную терапию метотрексатом и Сандиммуном Неоралом или сульфасалазином в средних терапевтических дозах.

Спустя в среднем 4 года от начала болезни (Me возраста — 13,5 лет, 25-й и 75-й центили соответственно — 8 и 17 лет) у 57% детей сохранялся олигоартритический вариант ЮРА в виде персистирующего артрита 1–3 суставов. У 43% пациентов заболевание приняло черты полиартрита, то есть расценивалось как распространенный артрит, у 5 больных (12,8%) артрит сопровождался формированием увеитов и у одной девочки — иридоциклита с развитием слепоты. Деструктивные изменения в костной и хрящевой ткани выявлены у 11 человек (28%).

У больных с 3-й степенью активности (35 детей, из них 9 мальчиков, 26 девочек, средний возраст дебюта — Me 5 лет, 25-й и 75-й центили 3,25 и 10 лет соответственно) у 7 больных (21%) в начале болезни отмечался олигоартрит, у 15 детей (42%) — поли-

артрит и у 13 человек (37%) — системный дебют ЮРА (из них у двоих детей клиника соответствовала синдрому Стилла, у 11 — субсепсису Висслера—Фанкони).

Пациенты данной группы представляли наибольшую сложность в достижении эффективности терапии и прошли этапы монотерапии метотрексатом 12,5–25 мг/нед, или Циклофосфаном (двое детей), или Лейкераном (один пациент). Все больные с системным вариантом ЮРА и дети с полиартритом получали пульс-терапию метилпреднизолоном (до 50 мг/кг) и метотрексатом (30 мг/м²). Неэффективность базисной монотерапии, непрерывное прогрессирование болезни послужили поводом для применения комбинированного лечения метотрексатом и сульфасалазином (или метотрексатом до 25–30 мг/м² в неделю внутримышечно и Сандиммуном Неоралом 4–5 мг/кг/сутки, у одного ребенка применялся лефлуномид), что соответствует клиническим рекомендациями экспертов ассоциации ревматологов [8–10].

Отсутствие эффекта на данном этапе терапии при агрессивном течении болезни стало показанием к назначению в качестве базиса препаратов из группы биологических агентов, соответствующих наиболее современным принципам лечения детей с ЮРА [8, 9].

В период позднего артрита (Ме возраста — 10 лет, 25-й и 75-й квартили — 8 и 14,5 лет) у 9 детей (26%) произошла трансформация системного дебюта в полиартритический вариант ЮРА, все больные были девочки с началом болезни до 5 лет, у всех сформировалась «ревматоидная» кисть, поражение шейного отдела позвоночника и тазобедренных суставов. Вовлечение в процесс крупных суставов — плечевых и тазобедренных — отмечено у 7 детей (20% больных), тотальное поражение суставов — у троих человек (8,6%). Признаки рецидивирующего системного процесса сохранялись только у 4 детей (11%), в подавляющем большинстве случаев (89% больных из группы с 3-й степенью активности) развился полиартритический вариант болезни с формированием мышечной атрофии и контрактур смешанного (болевого и фиброзного) происхождения. У 40% больных отмечались выраженные деструктивные изменения, у 14% пациентов сформировались классические рентгенологические изменения IV стадии — подвывихи

Таблица 1
Динамика активности ЮРА (Ме, 25-й, 75-й перцентили)

	1-я степень активности	2-я степень активности	3-я степень активности
DAS (дебют)	1,47 [1,32; 1,54]	2,45 [2,31; 2,58]	3,47 [2,98; 3,91]
DAS (динамика)	1,41 [1,35; 1,48]	2,54 [2,39; 3,53]	3,84 [3,27; 3,53]
P	0,28	0,04	0,19

P – критерий Вилкоксона, статистическая значимость при $p < 0,05$.

Таблица 2
Динамика DAS4 у детей с ЮРА (%)

1-я степень активности		2-я степень активности		3-я степень активности	
(+)	(0; -)	(+)	(0; -)	(+)	(0; -)
–	64	43	57	44	56

мелких суставов, анкилозы, ульнарная девиация пальцев кистей и выраженная потеря костной массы.

В целом анализ динамики клинических проявлений артрита установил, что в динамике общее число больных с полиартритическим вариантом ЮРА составило 50% из 94 больных. Полученные нами данные отличаются от литературных по причине того, что анализировалась сплошная выборка пациентов специализированного отделения, то есть большинство пациентов с 1-й степенью активности и благоприятным течением ЮРА наблюдались амбулаторно и не попадали в стационар [9].

Оценка активности ревматоидного процесса с помощью индекса DAS4 проводилась с учетом клинических рекомендаций Е.Л.Насонова: 1-я степень активности оценивалась при значениях DAS4 < 2,4 единицы, 2-я степень активности характеризовалась значениями в пределах $2,4 < \text{DAS4} < 3,7$ единицы, соответственно 3-я степень — при DAS4 > 3,7 единицы.

Установлено, что средние значения DAS4 в группах примерно соответствовали установленным границам (табл. 1). У детей с 1-й степенью активности параллельно благоприятному течению болезни отмечалась тенденция к снижению активности. В группе больных со 2-й степенью активности выявлено существенное увеличение показателя DAS4 за счет 43% пациентов с увеличением иммунологической, гуморальной активности и распространившимся артритом. У детей с 3-й степенью активности средняя величина DAS4 в дебюте была несколько ниже уровня, соответствующего высокой степени активности. Расчет показателя DAS4 в динамике даже в отсутствие достоверных различий с первоначальным значением устано-

вил более высокий уровень активности.

Для определения эффективности количественного показателя активности заболевания проведен расчет чувствительности и специфичности DAS4. Расчет показателя чувствительности для DAS4 в дебюте выявил низкий уровень показателя, равный 53% при уровне специфичности 78%. При рассмотрении причин низкой чувствительности DAS4, рассчитанного для дебюта заболевания, было выявлено, что включение больных с системным вариантом, в большинстве случаев не имеющих стойкого поражения суставов, обеспечило низкие значения суставного индекса Ричи и, соответственно, снижение чувствительности DAS4.

Данная особенность отразилась на показателях чувствительности и специфичности DAS4, рассчитанных для показателей в динамике. Они составили соответственно 69% и 84%, что связано с уменьшением числа детей с системным вариантом артрита, выросшим количеством больных с высокой активностью и значительным увеличением числа вовлеченных суставов.

Внутригрупповой анализ показателей DAS4 установил, что в группе больных с минимальной активностью параметры существенно не изменялись или имели тенденцию к снижению у большинства детей (табл. 2). У пациентов с 2-й степенью активности в 43% случаев выявлено значительное увеличение DAS4, в 57% случаев — некоторое снижение или отсутствие изменений параметра.

У пациентов с 3-й степенью активности в 44% случаев отмечалось значительное увеличение DAS4 параллельно с увеличением активности (Ме СОЭ от 46 до 50 мм/час, Ме СРБ — от 3,8 мг/дл до 9,4 мг/дл, $p = 0,011$)

Характеристика функциональной недостаточности у детей с ЮРА в зависимости от степени активности (Ме [25-й, 75-й])					Таблица 3
Функциональные показатели	1-я степень	2-я степень	3-я степень	P ₁	P ₂
Одевание	0 [0; 0,2]	0,1 [0; 0,3]	0,4 [0; 0,8]	0,34	0,07
Еда	0 [0; 0,1]	0 [0; 0,3]	0 [0; 0,5]	0,48	0,15
Подъем	0 [0; 0,3]	0,3 [0; 0,6]	0,8 [0; 1,2]	0,08	0,03
Ходьба	0 [0; 0,5]	0,1 [0; 0,6]	0,2 [0; 0,8]	0,47	0,04
Гигиена	0 [0; 0,2]	0,2 [0; 0,4]	0,3 [0; 0,5]	0,25	0,34
Дотягивание	0 [0; 0,2]	0,2 [0; 0,6]	0,6 [0; 1,0]	0,06	0,024
Сила сжатия	0 [0; 0,2]	0,1 [0; 0,6]	0,5 [0; 0,8]	0,04	0,02
Активность	0,2 [0; 0,5]	0,2 [0; 0,7]	0,4 [0; 0,8]	0,78	0,05
Оценка боли по визуально-аналоговой шкале	0,8 [0; 1,4]	2,2 [1; 3,4]	4,1 [2; 6,4]	0,03	0,01
Оценка общего состояния здоровья	1,2 [0,4; 2]	1,6 [0,8; 2,4]	3,6 [1,4; 4,2]	0,23	0,02
Индекс функциональной недостаточности	0,1 [0; 0,3]	0,5 [0,2; 0,8]	0,8 [0,4; 1,0]	0,04	0,007
P ₁ — достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп, P ₂ — достоверность различий между показателями 2-й и 3-й групп.					

и количества больных с полиартритом. В 56% случаев значения DAS4 существенно не изменялись или имели тенденцию к незначительному снижению, это снизило уровень достоверности различий между величинами показателя, полученными при анализе активности в дебюте и в динамике.

Так как важнейшей характеристикой течения заболевания является функциональная способность больных, у детей с различной степенью активности в среднем на 4–5 году болезни было проведено анкетирование с помощью адаптированного к детскому возрасту опросника CHAQ.

Установлено, что по мере нарастания уровня активности процесса отмечалось ухудшение функциональных возможностей больных, в большей степени — связанные с активной деятельностью и физическим напряжением (табл. 3). В меньшей степени была нарушена способность больных к самообслуживанию и адаптация к повседневным видам деятельности.

Наиболее выраженные функциональные изменения установлены в группе детей с 3-й степенью активности. Следует отметить, что, судя по ответам родителей, болевой синдром отмечался во всех группах — даже у пациентов с относительно благоприятным течением ЮРА и был достоверно более выраженным у больных с активностью болезни 3-й степени. В данной группе отмечалась максимально выраженная родительская тревога по поводу негладкого течения заболевания и социальных ограничений детей. Полученные нами резуль-

таты в основной части сопоставимы с данными литературы [10, 11].

Величина индекса функциональной недостаточности значимо нарастала в соответствии с тяжестью клинических проявлений и активностью воспалительного процесса, достигая максимальных изменений в 3-й группе.

Таким образом, активность ЮРА в значительной мере определяет характер течения заболевания: при 1-й степени активности в динамике отмечена клинко-лабораторная ремиссия у 5% и у остальных 95% — благоприятное течение болезни, при 2-й степени у 43% выявлено распространение артрита и у 12,8% — поражение глаз, что потребовало в 49% применения комбинированной базисной терапии и у 18% детей — ургентной терапии индукции ремиссии. Постоянное прогрессирование ревматоидного процесса у детей с 3-й степенью активности потребовало применения ургентных методов у 66% детей, комбинации базисных препаратов у 57% пациентов и у 5% — использования с целью базисной терапии биологических агентов.

Количественная оценка активности с помощью индекса DAS4 является наиболее оправданной у детей с суставными вариантами ЮРА, так как включение больных с системным вариантом заболевания искажает данный показатель за счет отсутствия у пациентов стойкого синовита и поражения значительного количества суставов (то есть снижения индекса Ричи). Максимальные значения чувствительности и специфичности DAS4 у детей

выявлены при оценке показателей, характеризующих динамику болезни. Поэтому данный показатель целесообразно использовать, как рекомендовано в классических источниках, для оценки эффективности терапии.

Нарушения функциональных способностей формировались в соответствии со степенью активности ревматоидного процесса и были наиболее выражены в отношении активной физической деятельности. Заслуживают внимания некоторая переоценка болевого синдрома у больных с 1-й степенью активности, а также влияние высокой степени активности болезни детей на родительно-детские отношения в семье, связанные с ограничением не только физических, но и возможностей социальной адаптации больных. ■

Литература

1. Andersson Gare B., Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. I. Onset and disease process // J. Rheumatol. 1995, v. 22, p. 295–307.
2. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumat. 2004, v. 22, p. 271–275.
3. Foster H. E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study // Arthr. Rheum. 2003, v. 48 (3), p. 767–775.
4. Calabro J. J., Marchesano J. M., Parrino G. R. JRA: Long-term management and prognosis // J. Musculo. Med. 1999, v. 6, p. 17–32.
5. Fantini F., Gerloni V., Gattinara M. et al. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup // J. Rheumatol. 2003, v. 30 (3), p. 579–584.
6. Салугина С. О. Ювенильный артрит — клинические варианты, течение и исходы при длительном наблюдении. Автореф. дисс. М., 2009. 44 с.
7. Oen K., Malleson P. N., Cabral D. A. et al. Early predictors of longterm outcome in patients with JRA: subset-specific correlations // J. Rheumatol. 2003, v. 30, p. 585–593.
8. Алексеева Е. И., Литвицкий П. Ф. Ювенильный ревматоидный артрит. Рук-во для врачей, преподавателей, научных сотрудников. М., ВЕДИ. 2007. 359 с.
9. Клинические рекомендации: Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
10. Никитшина И. П., Родионовская С. Р. Метотрексат в терапии ювенильного артрита. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во ГУ Института ревматологии РАМН, 2006. 32 с.
11. Малиевский В. А. Качество жизни детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Терапевтические возможности 1% крема пенцикловира при купировании обострений простого герпеса различных локализаций

А. А. Халдин, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Шестакова

Д. В. Игнатъев

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: простой герпес, 1% крем Фенистил® Пенцивир, местная терапия

Проблема целесообразности применения препаратов местного действия при лечении простого герпеса до сих пор дискутируется. Однако все же не вызывает сомнения тот факт, что симптоматическое лечение герпеса имеет свою терапевтическую нишу, несмотря на появление современных системных противовирусных средств (ацикловир, валцикловир, пенцикловир) и иммунных препаратов профилактического действия (интерфероны, герпетическая вакцина). Использование топических средств при купировании обострений простого герпеса патогенетически обосновано. Доказательством этому служат проведенные исследования по состоянию местного иммунитета в местах традиционных высыпаний, а также изучение биологии вируса при формировании везикул. Так, в ряде работ было показано, что наряду с системным иммунодефицитом, лежащим в основе реактивации вируса простого герпеса (ВПГ), наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистых, материальным субстратом которого, главным образом, являются В- и Т-лимфоциты: макрофаги, нейтрофильные лейкоциты и кератиноциты. Результатом же депрессии локального иммунитета является незавершенный фагоцитоз вирусов и уменьшение продукции, в первую очередь, альфа-

интерферона (ИФ) — естественного «противовирусного антибиотика», активно участвующего в цитолизе инфекционного начала [1, 2].

Существуют достоверные данные, свидетельствующие, что выраженность нарушений местного иммунитета прямо коррелирует с системным иммунодефицитом и требует соответствующей коррекции [2].

Также в ряде работ при электронной микроскопии гистологических биоптатов кожи были получены данные о наличии возбудителя в виде вируса в местах традиционных клинических проявлений в период ремиссии заболевания. Изучение механизмов персистенции и репликации герпес-вирусной инфекции показало, что, возможно, полный цикл репродукции ВПГ и выход полноценных вирионов происходит именно в эпителиальных клетках, т.е. в процессе формирования везикул, когда возбудитель проявляет свое цитопатическое действие [1].

Все эти факты полностью обосновывают необходимость включения местных противовирусных средств в комплексную терапию обострений герпетического процесса.

По современным представлениям, местное лечение простого герпеса оправдано в том случае, когда период продромы (явлений предвестников рецидива) уже упущен и имеет место пик обострения, т.е. 2–3 день рецидива. Это связано с тем, что к этому моменту репликация ВПГ в паравертебральных ганглиях уже произошла и назначение системных ациклических синтетических нуклеозидов не имеет смысла.

Именно в данной ситуации местные противовирусные средства способны произвести эффект, заключающийся в сокращении сроков регресса герпетических высыпаний либо за счет активации местного иммунитета, либо нивелирования цитопатического действия самого вируса на эпителиальные клетки.

Помимо применения в качестве монотерапии в вышеизложенных случаях, препараты для местного лечения простого герпеса можно и нужно использовать как вспомогательные средства в комплексе с системными противовирусными препаратами. Имеются многочисленные работы, свидетельствующие о том, что комбинированная терапия рецидивов ПГ дает более высокие клинические результаты и позволяет полностью купировать клиническую симптоматику обострения на стадии предвестников или эритемы у подавляющего числа пациентов [3, 4].

Настоящим прорывом в области лечения простого герпеса стало создание в 1974 г. в Великобритании ацикловира, первого синтетического ациклического аналога нуклеозида гуанозина.

После многочисленных исследований, подтвердивших высокую клиническую эффективность пероральной формы препарата при купировании рецидивов инфекции, была разработана мазь, а затем крем на основе ацикловира. Первые опыты их применения как у нас в стране, так и за рубежом дали, в целом, неплохие результаты. Вместе с тем со временем стали появляться работы, свидетельствующие о нарастании резистентности к мест-

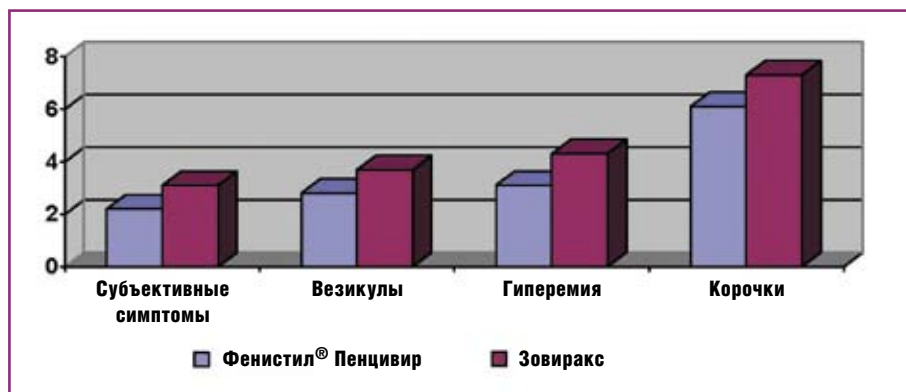


Рис. 1. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом Фенистил® Пенцивир и 5% кремом Зовиракс (в сутках, в среднем по группам)

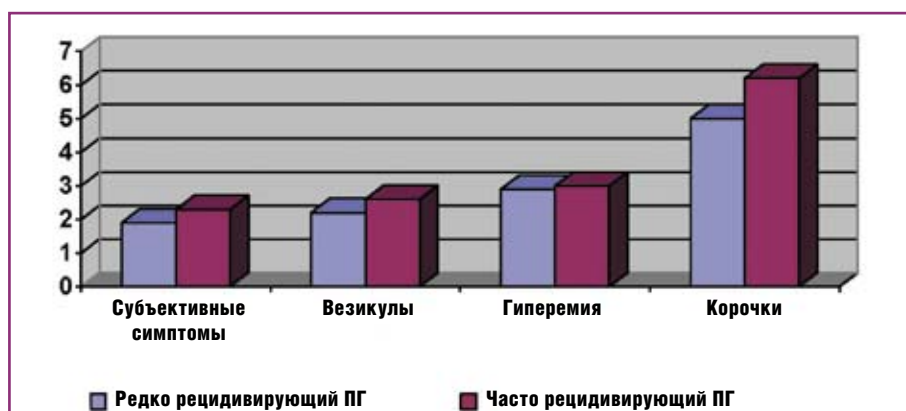


Рис. 2. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом Фенистил® Пенцивир в зависимости от частоты рецидивов ПГ (в сутках, в среднем по группам)

ному лечению ацикловиром, что значительно реже наблюдается при своевременном назначении таблетированных форм препарата [3].

Не так давно на отечественном рынке наряду с хорошо известной таблетированной формой синтетического ациклического нуклеозида нового поколения, пенцикловира — Фамвиром®, появилось новое местное противогерпетическое средство — 1% крем Фенистил® Пенцивир. В 1 г крема содержится 10 мг активного вещества — пенцикловира.

Проведенные в Великобритании исследования показали, что спектр противовирусного действия местного препарата пенцикловира аналогичен спектру противовирусного действия ацикловира и токсичность для незараженных клеток является такой же низкой. Скорость и степень фосфорилирования, а следовательно, и последующее блокирование синтеза вирусной ДНК, у пенцикловира были намного выше, чем у ацикловира (ацикловира трифосфат впервые обнаруживался через 40 мин инкубации с зараженными ВПГ-1 клетками человека, тогда как

пенцикловира трифосфат обнаруживали спустя уже одну минуту после начала инкубации). Пенцикловир также фосфорилировался в большей степени, чем ацикловир. Дополнительно было выявлено, что противовирусный эффект у пенцикловира более стойкий, чем у ацикловира (период полувыведения составлял соответственно 10 и 0,7 ч). Таким образом, было обозначено, что применение данного соединения возможно с меньшей частотой дозирования [9].

При сравнении проницаемости кожи для пенцикловира и ацикловира посредством послойного удаления рогового слоя и измерения содержания активных ингредиентов, проникших через кожу, было доказано, что, хотя оба препарата могут достигать своих клеток-мишеней в базальном слое эпидермиса, пенцикловир 1%, крем в эффективной терапевтической концентрации обнаруживает тенденцию к более легкой диффузии лекарственного вещества сквозь роговой слой в более глубокие слои эпидермиса. Молекулярное моделирование выяви-

ло у ацикловира два фрагмента с более высокой степенью гидрофобности, при взаимодействии которых с гидрофобной структурой в роговом слое возникают препятствия к дальнейшему проникновению препарата. Сравнение результатов, полученных при нанесении препаратов в эквивалентной дозе, показало, что количество пенцикловира, проникшего из 1% крема через кожу, было в 16,7 раза больше, чем количество ацикловира, проникновение которого, в основном, ограничивалось поверхностным слоем кожи [6].

Обобщенные данные зарубежной литературы, основанные на анализе применения препарата Фенистил® Пенцивир более чем у 6000 пациентов, страдающих рецидивирующим лабиальным герпесом, в целом свидетельствуют о его высокой эффективности. Все исследователи отмечали более быструю динамику регресса основных симптомов обострения на 20–30% по сравнению с кремом на основе ацикловира [5, 7, 8].

Нами также было проведено изучение эффективности и безопасности 1% крема Фенистил® Пенцивир двойным рандомизированным методом, результаты которого нами были опубликованы ранее [4].

В исследовании принимали участие 60 пациентов с диагнозом «лабиальный простой герпес». Диагноз выставлялся на основании жалоб пациентов и характерной клинической картины. Среди пациентов было 22 мужчины и 38 женщин в возрасте от 17 до 52 лет. Анамнез заболевания составлял от 5 до 37 лет, а длительность одного обострения колебалась от 7 до 14 дней (в среднем 10 дней), при частоте рецидивов от 2–4 до 6–8 раз в год. Пациенты были разбиты на две репрезентативные группы по 30 больных, путем случайной выборки. Первая группа получала монотерапию 1% кремом Фенистил® Пенцивир, вторая 5% кремом ацикловира.

Фенистил® Пенцивир крем применялся согласно протоколу каждые 2 часа периода бодрствования на протяжении 10 дней. Крем с ацикловиром применялся согласно инструкции 5 раз в день, также в течение 10 дней.

В первой группе пациентов 12 человек страдали часто рецидивирующим лабиальным герпесом (6 и более раз в год), 18 — редко рецидивирующим (2–4 раза в год), среди больных второй группы эти показатели соответственно составляли 14 и 16.

14 пациентам первой группы и 15 больным второй начато лечение на 1–2 день рецидива, в остальных случаях терапия начиналась с 3–4 дня обострения.

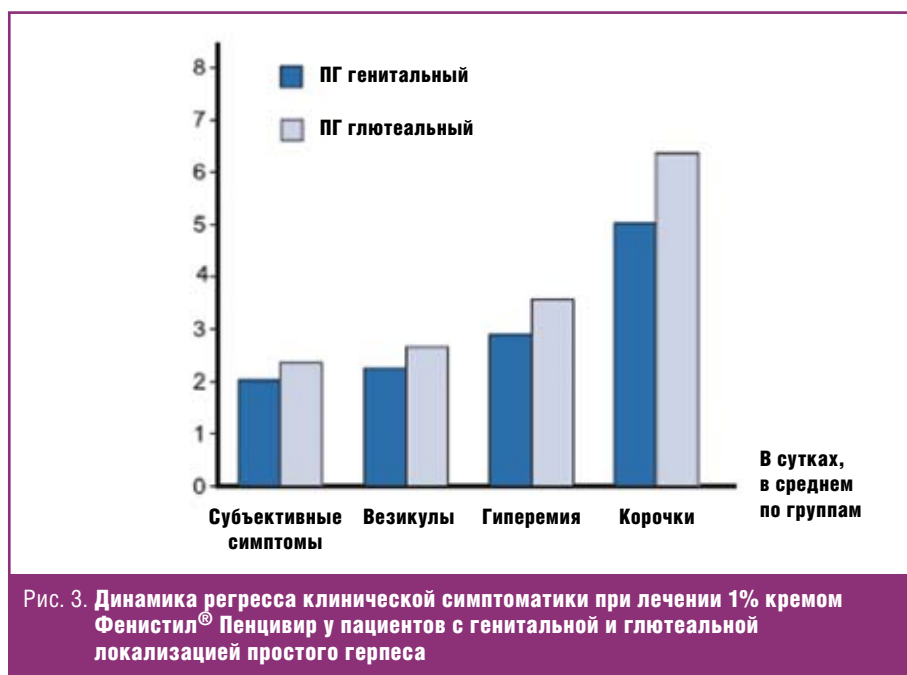
В результате проведенного исследования было отмечено, что при применении крема на основе ацикловира динамика регресса клинических проявлений была незначительной, независимо от сроков его назначения. Субъективная симптоматика стихала в среднем на 5–6 день, корочка формировалась на 6–8 сутки. Клиническое выздоровление наступало обычно на 7–9 день от начала лечения. Результаты же в группе получивших терапию кремом Фенистил® Пенцивир были более оптимистичны.

Однако их анализ показал, что имеется существенная разница эффективности препарата в зависимости от частоты рецидивов вирусного процесса. У пациентов с частыми рецидивами заболевания длительность всех проявлений оказалась в среднем лишь на один день меньше по сравнению с таковой при применении крема с ацикловиром и составила 5–7 дней. В группе больных с редкими рецидивами кожная и субъективная симптоматика полностью купировалась на 3–4 сутки, т. е. на 3–4 дня быстрее по сравнению с группой сравнения и в среднем на 2 дня быстрее, чем при часто рецидивирующем простом герпесе на том же 1% креме Фенистил® Пенцивир.

Данные проведенного исследования представлены на рис. 1 и 2, где выраженность клинических симптомов оценена по 3-балльной шкале в зависимости от степени их выраженности.

Переносимость местного применения 1% крема Фенистил® Пенцивир всеми больными оценивалась положительно. Ни в одном случае развития каких-либо нежелательных кожных реакций и других побочных эффектов отмечено не было.

Обобщая имеющиеся данные зарубежной литературы, а также результаты собственного исследования, можно сделать вывод о высокой эффективности 1% крема Фенистил® Пенцивир в купировании обострений простого герпеса и его значительном преимуществе по сравнению с ацикловиром в динамике стихания клинической симптоматики. Вместе с тем проведенное клиническое испытание позволило сделать дополнительные выводы и определить следующие показания для назначения



препарата. Прежде всего, Фенистил® Пенцивир можно рекомендовать в качестве монотерапии обострения простого герпеса в случае, если лечение начато на пике обострения, когда применение системных средств нецелесообразно. Наиболее эффективен 1% крем Фенистил® Пенцивир при купировании острых проявлений простого герпеса легкой (1–2 рецидива в год) и средней степени (3–4 обострения в год) тяжести, при назначении его не позднее второго дня начала манифестации герпес-вирусного процесса.

Однако уже на этапе данного исследования возникало закономерное непонимание значительного сужения спектра показаний к назначению 1% крема Фенистил® Пенцивир, ограничивающегося только лабиальной формой простого герпеса. Такой подход представляется абсолютно нелогичным. Дело в том, что независимо от того, где возникают клинические проявления вирусного процесса, механизм действия препаратов остается идентичным и не зависит от приуроченности высыпаний. В частности, ни у одного из местных противовирусных средств, за исключением глазной формы ацикловира, нет подобных ограничений. Однако надо учесть, что крем с ацикловиром для лечения офтальмогерпеса имеет отличную от дерматологических форм основу и степень очистки.

В связи с этим мы провели несравнительное открытое исследование терапевтических возможностей 1% крема Фенистил® Пенцивир при других локализациях простого герпеса.

В результате добровольного согласия пациентов на применение 1% крема Фенистил® Пенцивир для купирования острых проявлений герпетической инфекции, в исследовании приняли участие 60 больных с диагнозами «простой герпес генитальной и глутеальной локализации» (49 и 11 человек соответственно). Диагноз выставлялся на основании жалоб пациентов и характерной клинической картины. Среди пациентов были 31 мужчина и 29 женщин. Возраст пациентов колебался от 21 до 54 лет, длительность течения заболевания — от 2 до 12 лет. Продолжительность эпизода обострения простого герпеса составляла от 10 до 16 дней (в среднем 13 дней), а частота рецидивов варьировала от 2–4 (28 больных) до 6–12 (32 пациента) раз в год. В исследовании не включались беременные и женщины в период лактации. Также исключались пациентки с локализацией высыпаний на слизистой влагалища.

1% Фенистил® Пенцивир крем применялся согласно инструкции каждые 2 часа периода бодрствования на протяжении 10 дней.

42 пациента начинали лечение на 1–2 день манифестации герпес-вирусного процесса, 18 больных на 3–4 день обострения, что соответствовало срокам обращения за консультациями.

Результаты лечения показали, что данные наблюдения во многом аналогичны таковым при оценке эффективности и безопасности препарата в случаях купирования рецидивов простого лабиального герпеса.

Было отмечено, что существуют различия в эффективности крема Фенистил® Пенцивир у больных с часто и умеренно рецидивирующими формами заболевания. У пациентов с частыми рецидивами (6 и более раз в год) сроки регресса высыпаний при лечении сокращались в среднем лишь на 2–3 дня. Вместе с тем пациенты с умеренной частотой рецидивов (не более четырех раз в год) отмечали более существенную положительную динамику купирования вирусного процесса, в среднем на 5–6 дней. Также было отмечено, что в обоих случаях эффект от лечения выше в случае начала применения крема на 1–2 день рецидива.

То же самое касается динамики отдельных показателей, таких как исчезновение субъективной симптоматики, везикул, формирование корочки и процесс полной эпителизации.

Динамика показателей выраженности клинических симптомов простого герпеса генитальной и глутеальной локализации в баллах (по трехбалльной шкале, от 0 до 3) в среднем по группе представлена на рис. 3, а сравнительная динамика эффективности в зависимости от частоты обострений на рис. 4.

Переносимость местного применения 1% крема Фенистил® Пенцивир, как и при лабиальном простом герпесе, всеми больными оценивалась положительно. Ни в одном случае развития каких-либо нежелательных кожных реакций и других побочных эффектов отмечено не было.

Таким образом, проведенное исследование 1% крема Фенистил® Пенцивир показало, что его применение при генитальной и глутеальной формах простого герпеса является безопасным и эффективным и может быть рекомендовано больным для местного лечения, наряду с основным показанием — лабиальным простым герпесом. Наибольшая эффективность достигается при его применении на ранних сроках обострения (1–2 день) у пациентов с частотой манифестаций заболевания, не превышающих 3–4 раз в год.

Таким образом, в заключение следует еще раз подчеркнуть, что:

1) 1% крем Фенистил® Пенцивир обладает на сегодняшний день наиболее высоким терапевтическим потенциалом среди местных средств из группы препаратов на основе синтетических ациклических нуклеозидов. Это связано с большей скоростью (40 минут для ацикловира против 1 минуты для пенцикловира) и степенью фосфорилирования пенцивира, чем ацикловира, в клетках, зараженных ВПГ, значительно более длительным периодом полувыведения, а также тем, что Фенистил® Пенцивир имеет тенденцию к более легкой диффузии лекарственного средства сквозь роговой слой в связи с особенностью химического строения, приводящей к достижению более высоких концентраций в глубоких слоях эпидермиса.

2) 1% крем Фенистил® Пенцивир, в качестве монотерапии, может назначаться при обращении пациента на высоте обострения, а также

в сочетании с системными противовирусными средствами начиная с предвестников рецидива, что значительно повышает эффективность лечения.

3) 1% крем Фенистил® Пенцивир, в случае его применения как монотерапевтического средства, оказывает наиболее выраженное действие при редко рецидивирующем течении простого герпеса.

4) 1% крем Фенистил® Пенцивир, рекомендуемый сегодня исключительно при лабиальном простом герпесе, также эффективен и при других локализациях вирусного процесса, что требует расширения показаний к его назначению после проведения дополнительных исследований и официального разрешения. ■

Литература

1. Каламкарян А. А., Делекторский В. В., Гребенюк В. Н., Масюкова С. А., Захалева В. А. Некоторые особенности местного иммунитета у больных генитальным герпесом // Вестник дерматологии и венерологии. 1982, № 4, с. 4–6.
2. Полеско И. В., Бутлов Ю. С., Халдин А. А., Сускова В. С. Клинико-патогенетическое значение иммунологического реагирования при простом герпесе // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001, № 2, с. 31–36.
3. Самгин М. А., Халдин А. А. Простой герпес: дерматологические аспекты. М.: МЕДпресс-информ, 2002, 160 с.
4. Халдин А. А., Самгин М. А., Баскакова Д. В. Местная терапия простого герпеса: PRO и CONTRA // Герпес. 2007, № 2, с. 4–10.
5. Femiano F., Gombos F., Scully C. Recurrent herpes labialis efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir // Oral Diseases. 2001, 7, p. 31–33.
6. Hasler-Nguyen N., Shelton D., Ponard G., Bader M., Schaffrik M., Mallefet P. Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection // Dermatology, BMC, 2009, v. 9: 3.
7. Raborn G. W., Martel A. Y., Lassonde M., Levis M. O., Boon R., Spotswood L. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream // JADA. 2002, v. 133, p. 303–309.
8. Schmid-Wendner M.-H., Korting H. C. Penciclovir Cream — Improved Topical Treatment for Herpes Simplex Infections // Skin Pharmacology and Physiology. 2004, 17, p. 214–218.
9. Vere Hodge R. A., Perkins R. M. Mode of action of 9- (4-hydroxy-3-hydroxymethylbut-1-yl) guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells // Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 223–229.

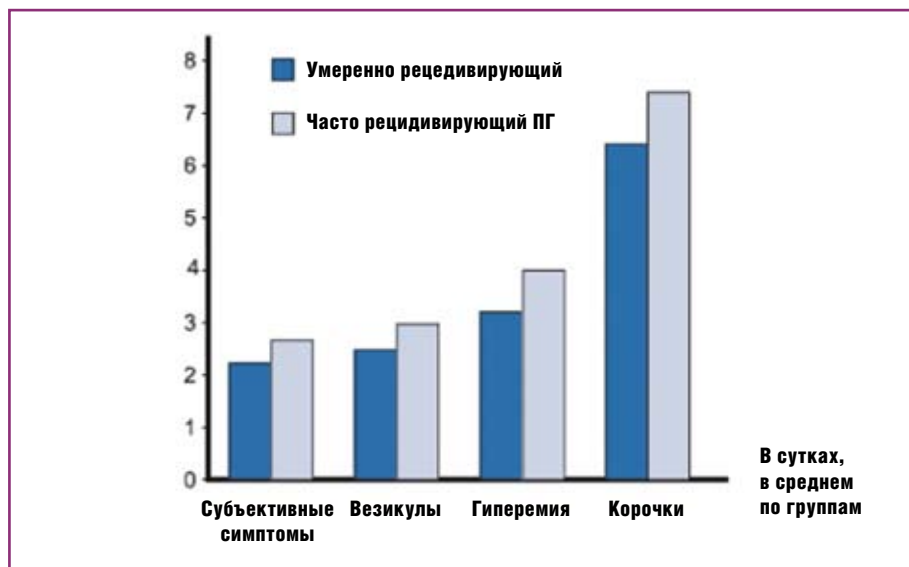


Рис. 4. Сравнительная характеристика динамики регресса клинической симптоматики при лечении 1% кремом Фенистил® Пенцивир в зависимости от частоты рецидивов генитального и глутеального простого герпеса

Кальцимитетики — новый этап в лечении гиперпаратиреоза

Г. В. Волгина*, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Балкарова**

В. С. Штандель***

Е. В. Ловчинский***

*МГМСУ, **ГКБ № 24, ***ГВВ № 2, Москва

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, вторичный гиперпаратиреоз, кальцимитетики.

Прошрое десятилетие ознаменовалось значительным прогрессом в понимании патогенеза и лечении вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) отмечается уже на ранних стадиях ХБП, и это обусловлено сложным взаимодействием патогенетических факторов. К числу наиболее значимых относятся: ретенция фосфатов, развитие относительного или абсолютного дефицита активных метаболитов витамина D, уменьшение количества рецепторов витамина (VDR), снижение аффинности кальция к кальцийчувствительным рецепторам (CaR) паращитовидных желез (ПЩЖ), резистентность скелета к кальцимитетическому действию ПТГ.

Патогенез вторичного гиперпаратиреоза

Клетки ПЩЖ секретируют ПТГ, который играет ключевую роль в сохранении циркулирующих уровней ионизированного кальция (Ca^{2+}) в узком физиологическом диапазоне. Основные действия ПТГ включают в себя: (1) освобождение кальция и фосфора из кости, (2) снижение экскреции кальция почками, (3) повышение экскреции фосфора и (4) стимуляцию почками продукции кальцитриола ($[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ — дигидроксивитамин D), активной формы витамина D.

До недавнего времени считали, что гомеостаз фосфора главным образом

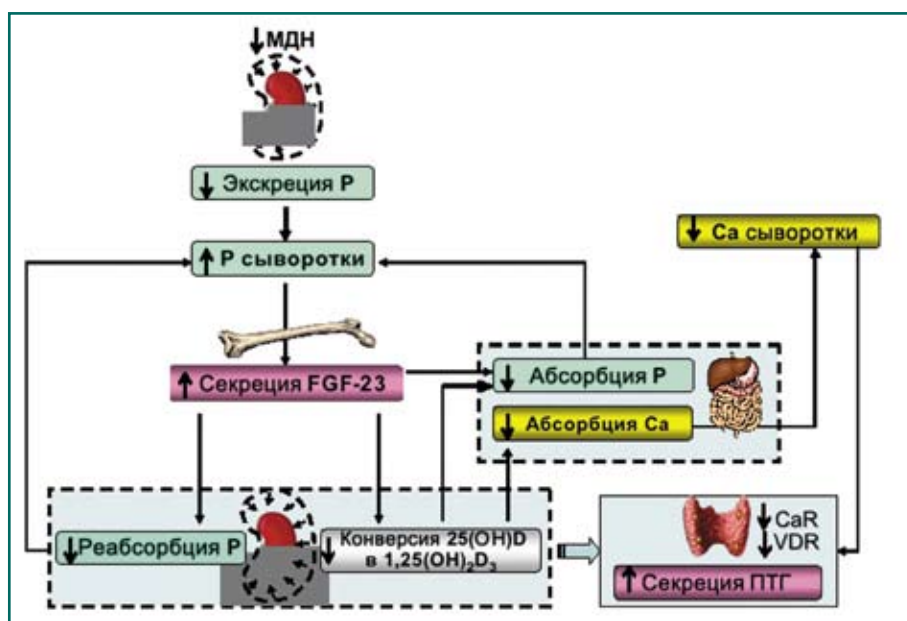


Рис. 1. Схема патогенеза вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек

регулируется ПТГ и витамином D. Исследования фундаментальной науки привели к лучшему пониманию биологических функций фосфатурического гормона — фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), кальцийчувствительных рецепторов (CaSR), рецепторов витамина D (VDR), регуляции продукции 1,25-дигидроксивитамина D и метаболизма системы ферментов, что позволило предложить новую концепцию патогенеза ВГПТ (рис. 1) [1–4].

Гиперфосфатемия, обусловленная уменьшением массы действующих нефронов, является основным стимулом секреции костными клетками остеобlastами FGF-23. FGF-23 ингибирует реабсорбцию фосфора в проксимальном канальце и, таким образом,

увеличивает его клиренс и подавляет секрецию ПТГ на ранних стадиях заболевания почек. Прогрессирующее снижение функции почек приводит к ограничению ответа на увеличенный уровень FGF-23, и уровень сывороточного фосфора остается высоким.

Повышение уровней сывороточного фосфора, в свою очередь, посредством ингибции активности 1-альфа-гидроксилазы FGF-23, приводит к снижению конверсии витамина D в активный витамин $[1,25(\text{OH})_2\text{D}]$ в почках. Витамин D и его рецепторы также играют ключевую роль в гомеостазе кальция: витамин D воздействует на VDR в кишечнике, увеличивает абсорбцию кальция, а также



Рис. 2. Динамика уровней ПТГ у пациента с тяжелым рецидивным ГПТ до и после лечения Мимпарой

воздействует на VDR паратиреоидных клеток, ингибируя синтез мРНК ПТГ. Кальцийчувствительные рецепторы, расположенные на поверхности клеток ПЩЖ, были признаны как основной механизм, посредством которого реализуется эффект Ca^{2+} на секрецию ПТГ [5–7]. В ряде экспериментальных исследований было показано, что первичным физиологическим стимулом, регулирующим секрецию ПТГ, является внеклеточный кальций, и между ними существуют обратные, сигмоидальные взаимоотношения.

ВГПТ представляет собой адаптивный ответ к прогрессирующему нарушению контроля фосфора, кальция и витамина D при ХБП. По мере снижения функции почек совокупность патогенетических факторов приводит к развитию структурных изменений ПЩЖ — диффузной и узловой гиперплазии, которая сопровождается значительным увеличением уровня секреции ПТГ при одновременном нарушении его метаболизма и деградации и ассоциирована с существенным снижением экспрессии CaR и VDR. Кальциевые рецепторы, как представляется, также играют ключевую роль в чрезмерной пролиферации клеток, которая возникает при паратиреоидной гиперплазии [8–10].

Классификация минеральных и костных нарушений при хронической болезни почек

Организацией KDIGO® (Kidney Disease Improving Global Outcomes) было введено понятие и классификация минеральных и костных нарушений (МКН) при ХБП — ХБП-МКН [11,

12]. Согласно рекомендациям, данный термин должен применяться при наличии одного или комбинации следующих признаков:

- 1) отклонения от нормы биохимических показателей метаболизма кальция, фосфатов, ПТГ или витамина D;
- 2) аномалии скорости костного обмена, минерализации, объема кости, линейного роста и/или прочности;
- 3) кальцификация сосудов или других мягких тканей.

Клинические последствия нарушений минерального и костного метаболизма

Нарушения минерального и костного метаболизма, паратиреоидная гиперплазия с чрезмерным синтезом и секрецией ПТГ оказывают мощное воздействие на заболеваемость и смертность диализных пациентов [13, 14]. Установлена связь нарушений минерального и костного метаболизма с развитием почечной остеодистрофии, повышением риска переломов, миопатии, кальцификацией сосудов и мягких тканей, значительным увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости, эндокринными, иммунологическими и когнитивными нарушениями и другими.

В целом ряде обсервационных исследований, проведенных в США, выявлено повышение риска смерти у пациентов с высоким содержанием интактного ПТГ (иПТГ), кальция и/или фосфата. Наличие подобной зависимости изучалось в Европе в исследовании ARO (Analyzing data, Recognizing excellence, Optimizing outcomes) у 7970 пациентов на гемодиализе. Параболическая динамика

изменений лабораторных параметров от исходного уровня свидетельствовала о том, что у пациентов с высокими значениями Ca и P, уровнем иПТГ вне целевого диапазона, утвержденногo KDOQI (150–300 пг/мл), риск летального исхода был значительно выше, чем у пациентов с нормальными значениями этих параметров [13, 15].

Так, риск смерти возрастал в два раза у пациентов с максимальным уровнем иПТГ (> 600 пг/мл) и почти на 50% у пациентов с минимальным уровнем (< 75 пг/мл). Корригированный по исходным параметрам анализ уровней фосфора по методу Кокса показал U-образную кривую относительного риска (ОР), аналогичную таковой при анализе иПТГ, и низкий (ОР: 1,19), и высокий уровень (ОР: 1,33) фосфата повышал риск смерти. Подобная закономерность была установлена и у пациентов с уровнем сывороточного кальция, превышающим нормальные значения (ОР: 1,7). Несмотря на то, что корригированный исходный анализ низких уровней кальция не выявил влияния на риск смерти (ОР: 0,98), анализ данных, зависящих от времени, показал, что у пациентов с низким уровнем кальция риск смерти несколько выше (ОР: 1,19), по сравнению с теми, у кого кальций находился в пределах целевого диапазона.

Таким образом, своевременная коррекция МКН, лечение ВГПТ у пациентов с ХБП являются одной из первостепенных задач. Лечение ВГПТ остается сложной и до конца неразрешенной проблемой. Несмотря на длительный опыт ограничения фосфатов в диете, применения фосфатсвязывающих препаратов (ФСП) и активных метаболитов витамина D, эти традиционные методы лечения часто не в состоянии контролировать показатели фосфорно-кальциевого обмена и уровень ПТГ в пределах целевых значений, установленных KDOQI, предотвратить прогрессию ВГПТ и избежать паратиреоидэктомии.

Кальцимиметики — новый класс лекарственных препаратов, которые действуют как аллостерический модулятор CaR ПЩЖ, увеличивая его чувствительность к внеклеточному кальцию и тем самым подавляя секрецию ПТГ, представляют новые клинические возможности терапевтического контроля ВГПТ [16].

Начиная с 2004 года цинакальцет активно применяется в США (Sensipar,

Amgen Inc., USA) и в Европе под торговым названием Мимпара. В России препарат Мимпара внедрен в клиническую практику в течение нескольких последних лет, и мы представляем клинический опыт успешного лечения тяжелого резистентного рецидивного ВГПТ.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 47 лет, с мая 1995 года находится на лечении программным гемодиализом в ГКБ № 24 по поводу терминальной почечной недостаточности, развившейся в исходе быстро прогрессирующего гломерулонефрита на фоне системного геморрагического васкулита.

В 1993 году после перенесенной ангины появились геморрагические высыпания на коже бедер, голеней, отеки нижних конечностей, повышение артериального давления (АД), гематурия, протенурия, увеличение уровня креатинина в сыворотке крови. Ухудшение самочувствия с весны 1995 года: появились слабость, одышка, значительная потеря массы тела, судороги в икроножных мышцах. Тяжесть состояния была обусловлена терминальной уремией (креатинин — 1500 мкмоль/л), уремическим перикардитом, сердечной недостаточностью, в связи с чем начата заместительная почечная терапия гемодиализом. В этом же году у больного появились боли в костях и мышцах. В лабораторных тестах выявлено повышение уровня иПТГ (1700 пг/мл) и щелочной фосфатазы (рис. 2).

С этого времени было введено ограничение фосфатов в диете, назначены ФСП и активные метаболиты витамина D. Прием альфакальцидола носил интермиттирующий характер из-за отмены препарата при повышении уровней фосфата в крови. В последующий период времени у больного сохранялись боль в костях, тяжелая трудноконтролируемая гипотензивными препаратами артериальная гипертензия, выраженная анемия (Hb 70 г/л), плохо поддающаяся коррекции эритропоэтинами и железосодержащими препаратами. При динамическом исследовании в биохимических анализах крови отмечен рост уровня иПТГ до 2560 пг/мл. При ультразвуковом исследовании диагностирована гиперплазия паращитовидных желез. В ноябре 2003 года пациенту на 8-м году заместительной почечной

терапии в возрасте 40 лет выполнена паратиреоидэктомия, при которой было найдено и удалено три ПЩЖ. Обнаружить и удалить левую нижнюю железу не представилось возможным. В послеоперационном периоде продолжен прием альфакальцидола, однако уровень иПТГ не снизился и через 2 года отмечен рецидив ВГПТ (иПТГ — 5166 пг/мл). При консультации хирургом-эндокринологом в связи атипично расположенной левой околощитовидной железой оперативное лечение было сочтено нецелесообразным.

В 2005 году при подготовке к операции — трансплантации почки, при рентгенологическом исследовании и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлено кистовидное образование округлой формы IV ребра слева, которое расценено нами как остеокластома (бурая опухоль — *brown tumor*) (рис. 3, 4). Однако у хирургов возникло подозрение метастатического поражения костей, и операция была отменена.

В мае 2006 года пациент обратил внимание на асимметрию шеи — в нижнем левом квадранте определялось эластичное образование размером 5,0×2,5 см, взята биопсия, по результатам которой получены фрагменты ткани ПЩЖ с выраженной гиперплазией. В июне 2006 года произведено удаление аденомы паращитовидной железы в области левого бокового треугольника шеи. При гистологическом исследовании —

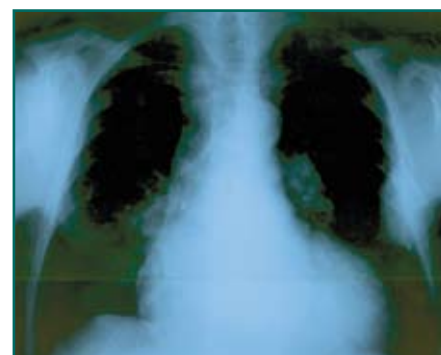


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки

картина аденомы ПЩЖ солидного трабекулярного строения с обширными кровоизлияниями, дистрофическими изменениями клеток опухоли, инфильтративным ростом в окружающую ткань и вращением в просветы сосудов. Впоследствии, при консультации в онкологическом центре, диагноз карциномы ПЩЖ был отвергнут.

Когда все существующие методы терапии ВГПТ были исчерпаны, а уровень ПТГ достиг чрезвычайных значений (5200 пг/мл), в августе 2007 года было принято решение о назначении единственного оставшегося средства — Мимпары в стартовой дозе 60 мг/сутки. В последующем доза препарата титровалась в соответствии с уровнем ПТГ, что позволило в течение 2,5 лет снизить активность ПТГ до 200–360 пг/мл и практически нормализовать концентрацию фосфора в сыворотке. В настоящее время поддерживающая доза Мимпары составляет 60 мг/сутки.

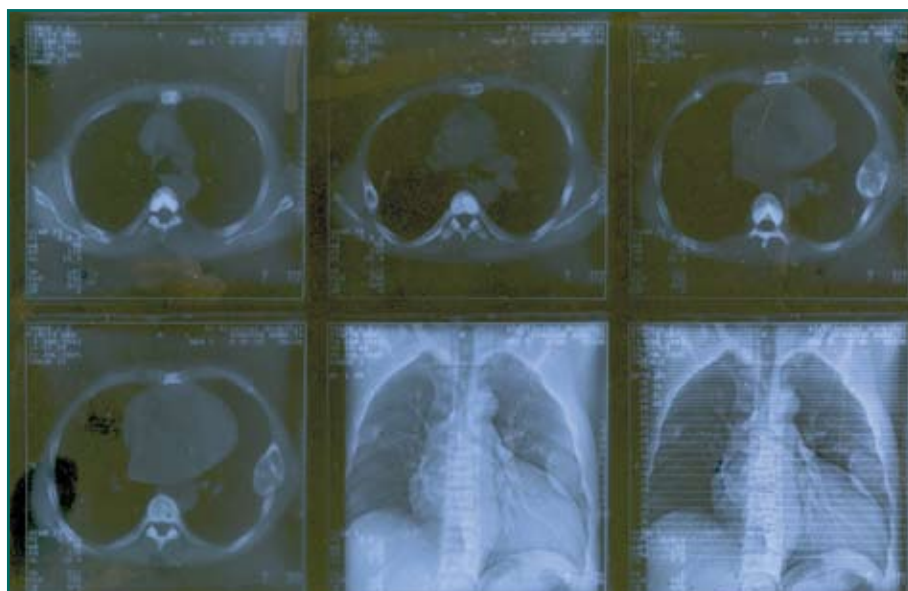


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки

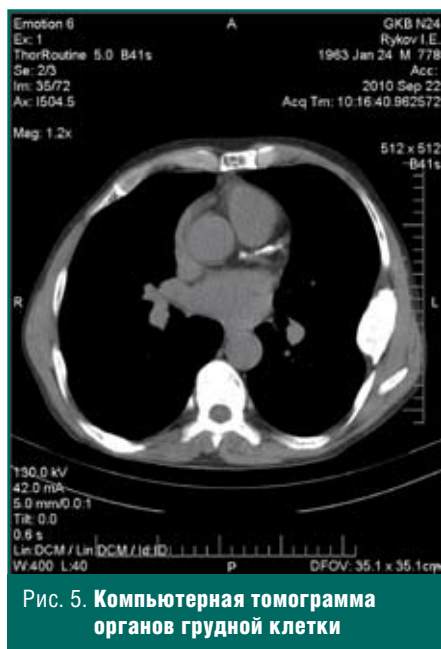


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки



Рис. 6. Компьютерная томограмма органов грудной клетки

Кроме того, следует отметить, что при достижении целевых значений уровней ПТГ нормализовались АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) и уровень Hb (120–130 г/л).

С целью контроля состояния бурой опухоли проведена КТ органов грудной клетки и обнаружен рост второй опухоли, кальциноз аорты, клапанов сердца и коронарных артерий (рис. 5, 6).

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое прогрессирующее течение ВГПТ с развитием фиброзного остеита, кальцификации аорты, коронарных артерий и клапанных структур сердца, трудноконтролируемой артериальной гипертензии и резистентной анемии. Следует также отметить развитие и такого редкого осложнения, ассоциированного с гиперпаратиреозом и фиброзно-кистозным остеитом, как бурая опухоль ребер [17]. Бурая опухоль представляет собой локальное, хорошо очерченное литическое повреждение кости, обусловленное скоплением большого количества остеокластов. В очагах резорбции костной ткани происходят кровоизлияния и разрастание грануляционной ткани, содержащей большое количество многоядерных клеток, которые замещают нормальный костный мозг и формируют бурю опухоль. Появление очагов деструкции костей при фиброзно-кистозном остеите может напоминать диссеминацию метастазов злокачественной опухоли в кости и создавать трудности в диф-

ференциальной диагностике, что и послужило отказом трансплантации почки у нашего пациента.

В приведенном клиническом случае все доступные методы коррекции минерального и костного метаболизма и связанного с ними ВГПТ (ограничение фосфатов в диете, фосфатсвязывающие препараты, активные метаболиты витамина D, адекватный гемодиализ, паратиреоидэктомия), оказались безрезультатными. В сложившейся ситуации нами предпринято единственно возможное решение — назначение кальцимиметика. Безусловно, развитие ВГПТ обусловлено исключительно сложным каскадом событий, и наше наблюдение подтверждает ту исключительно важную роль, которую играют в данном процессе кальциевые рецепторы ПЩЖ. Только комплексный подход к лечению МКН и ВГПТ с включением в фармакологическую комбинацию Мимпары позволил долгосрочно контролировать уровень ПТГ в пределах целевых значений, рекомендованных KDOQI, без увеличения в плазме концентраций кальция и фосфора. ■

Литература

1. Slatopolsky E., Brown A., Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2005; Vol. 56, Supplement 73: S14–S19.
2. Poggio E. D., Rule A. D. A critical evaluation of chronic kidney disease—should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a “disease”? // *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 698–700.
3. Nabeshima Y. Clinical discovery of alpha-Klotho and FGF-23 unveiled new insight into calcium

and phosphate homeostasis // *Calcium.* 2008; 18: 923–934.

4. Ortiz-Capisano M. C., Ortiz P. A., Garvin J. L. Expression and functional calcium-sensing receptor in juxtaglomerular cells // *Hypertension.* 2007; 50 (4): 737–743.
5. Slatopolsky E. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 54–57.
6. Nabeshima Y. Clinical discovery of alpha-Klotho and FGF-23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis // *Calcium.* 2008; 18: 923–934.
7. Shimada T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis // *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 429–435.
8. Silver J., Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2005; Vol. 67, Supplement 95, S8–S12.
9. Levin A., Bakris G. L., Molitch M. et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease // *Kidney Int.* 2007; 71: 31–38.
10. Komaba H., Goto S., Fukagawa M. Critical issues of PTH assays in CKD // *Bone.* 2009; 44: 666–670.
11. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) // *Kidney Int.* 2009; 76 (suppl 113): S1–S130.
12. Moe S. M., Drueke T., Cunninghamham J. et al. Definition, evolution and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (K/DOQI) // *Kidney Int.* 2006; V. 69: 1945–1953.
13. Floege J., Kim J., Ireland E. et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population // *Nephrol Dial Transplant* 2010; 1–8.
14. Tentori F., Blayney M. J., Albert J. M. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 519–530.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (4 Suppl 3): S1–201.
16. Moe S. M., Chertow G. M., Coburn J. W. et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL // *Kidney Int.* 2005; 67: 760–771.
17. Marini M., Vidiri A., Guerri R. et al. Progress of brown tumors in patients with chronic renal insufficiency undergoing dialysis // *Eur J Radiol.* 1992; 14: 67–71.

Мимпара® – оцените отличия в терапии



Режим терапии ВГПТ, основанный на приеме Мимпары®, позволяет снизить риск осложнений.¹

- Если не достигнут контроль основных лабораторных показателей ВГПТ, риск переломов, сосудистой кальцификации и других осложнений увеличивается.^{2,3}
- Основанный на Мимпаре® режим терапии обеспечивает надежный контроль одновременно паратиреоидного гормона, фосфора и кальция путем непосредственного воздействия на паращитовидные железы.⁴⁻⁶
- Мимпара® показана для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.⁶

Литература: 1. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68:1793-1800. 2. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:149-156. 3. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701. 4. Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA Study: Assessing a new cinacalcet (Sensipar®/Mimpara®) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:36-45. 5. Mimpara® (cinacalcet) SmPC. Amgen Breda, Netherlands; 2008. 6. Инструкция по применению препарата Мимпара®.

AMGEN®

ООО "Амджен"

123317, Москва,
Пресненская наб., 10,
Тел.: +7(495) 641 18 68
Факс: +7(495) 641 18 72

Мимпара®
цинакалцет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С «ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА»

Результаты комплексного лечения больных неспецифическим язвенным колитом с применением ксеноспленотерапии

Б. Н. Жуков, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Сухобоков

СГМУ, Самара

Ключевые слова: хронический неспецифический язвенный колит, метод ксеноспленотерапии, комплексный метод лечения.

Современная колопроктология располагает обширными знаниями о методах диагностики и лечения больных язвенным колитом. Однако быстрое прогрессирование заболевания, переоценка консервативной терапии, неуточненность показаний к оперативному лечению приводят к нарастанию осложнений (токсическая дилатация толстой кишки, малигнизация процесса и др.) [2, 4, 6, 12]. Хирургическое вмешательство не всегда достигает удовлетворительных результатов: послеоперационные осложнения проявляются у 50–90% больных, летальность 12,5–60% [3; 8]. Даже выздоровление больных с язвенным колитом связано во многих случаях с необходимостью пожизненной плеостомии, с инвалидностью, недостаточной социальной реабилитацией.

В практическом здравоохранении большое значение получило применение ксеногенных органов, в частности, ксеноселезенки при лечении гнойно-септических и воспалительных заболеваний хирургического профиля. Данное направление разработано в НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ под руководством профессора А. Б. Цыпина (1985). В современных условиях используются различные варианты подключения спленосорбции и внутривенной инфузии селезеночного перфузата и лиофилизата в клинической практике. Подключение нового иммунокорректора, приготовленного из перфуза-

та ксеноселезенки, — Спленопида, в предоперационном периоде и с высокой степенью послеоперационного риска у пациентов позволяет улучшать прогноз.

Цель исследования — апробация комплексного метода лечения больных хроническим неспецифическим язвенным колитом различной степени тяжести на основе применения ксеноспленотерапии.

Материалы и методы

На базе колопроктологического отделения клиники госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава» с 1994 по 2007 год под наблюдением находилось 146 больных неспецифическим язвенным колитом, рандомизированных условно на две группы: контрольную (ГК) — в количестве 30 человек, в том числе 6 человек после хирургического вмешательства; в основную группу исследования вошло 116 больных. Обе группы были сопоставимы по возрасту, степени тяжести заболевания. Средний возраст больных $37,8 \pm 1,8$ года. Соотношение мужчин и женщин в контрольной и исследуемой основной группе составило соответственно 33,3:32,8% и 66,7:67,2%. Степень тяжести и распространенность патологического процесса больных представлены в табл. 1.

Пациенты ГК получали лечение по традиционной методике (салазопиридазин, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, антибиотики). Больным исследуемой группы (ГИ) проводили лечение по разработанному методу (состоит в сочетании традиционного лечения с применением препаратов селезенки рек-

тально и сочетанно (одновременное внутрикишечное и внутривенное введение), что послужило основанием разделить пациентов основной исследуемой группы (по их желанию) на две подгруппы: 64 человека (ГИ2) с ректальным и 52 человека (ГИ3) с сочетанным методом спленотерапии.

В лечении больных применялся препарат Спленопид, изготовленный из спленоперфузата по технологии, разработанной в НИИ трансплантологии и искусственных органов), лиофилизат, различные варианты подключения спленосорбции. Курс лечения составлял 10–30 дней в зависимости от тяжести заболевания. Всем 116 больным основной группы исследования проводили ректальные введения селезеночного перфузата в микроклизмах (100 мл, 2 раза в день), из них 52 пациентам дополнительно включали внутривенные капельные инфузии лиофилизата свиной селезенки (3–5 процедур, один раз в два дня со скоростью инфузии 40–60 капель в минуту). Перед каждым введением проводилась проба на индивидуальную чувствительность. Осложнений не наблюдалось. У двух пациентов наблюдали аллергическую реакцию в виде крапивницы, которую купировали введением десенсибилизирующих препаратов. Контроль результатов лечения осуществляли путем оценки общеклинических, эндоскопических, морфологических, бактериологических и иммунологических данных. Исследование выполняли в конце и в начале лечения.

Статистика

Статистическую обработку данных проводили с помощью общепринятого

Таблица 1

Сопоставление тяжести неспецифического язвенного колита и распространенности патологического процесса у обследованных больных (n = 146)

Распространение патологического процесса	Степень тяжести			Всего
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	
Исследуемая группа (n = 116)				
Дистальный	18 (15,5%)	10 (8,6%)	–	28 (24,2%)
Левосторонний	8 (6,9%)	36 (31,1%)	6 (5,2%)	50 (43,1%)
Тотальный	–	26 (22,4%)	12 (10,3%)	38 (32,7%)
Итого	26 (22,4%)	72 (62,1%)	18 (15,5%)	116 (100%)
Контрольная группа (n = 30)				
Дистальный	2 (6,7%)	6 (20,0%)	–	8 (26,7%)
Левосторонний	4 (13,3%)	10 (33,4%)	3 (10,0%)	17 (56,7%)
Тотальный	–	4 (13,3%)	1 (3,3%)	5 (16,7%)
Итого	6 (20,0%)	20 (66,7%)	4 (13,3%)	30 (100%)

метода вариационной статистики, при оформлении доверительных границ из малых выборок обращались к методу Стьюдента. Применяли электронные таблицы Excel 7, вычисление проводили на персональном компьютере Pentium II. Достоверность результатов лечения проверялась с помощью методов доказательной медицины, в рамках которой рассчитаны показатели, позволяющие математически объективно судить об эффективности разных методик. Согласно требованиям доказательной медицины, правомочным было сравнение двух клинических групп, сопряжение возможных исходов лечения (табл. 2).

Оценивали следующие показатели:

- АР — абсолютный риск или «частота исхода» — отношение числа пациентов, у которых наступил изучаемый благоприятный исход, к общему числу пациентов в группе:

$$AP = \frac{n \text{ благоприятных исходов}}{n}$$

- АРБГИ — частота изучаемых благоприятных исходов в основной группе исследования:

$$APBGI = A/(A + B) \times 100\%;$$

- АРБГК — частота изучаемых благоприятных исходов в группе контроля:

$$APBGK = C/(C + D) \times 100\%;$$

- АРБГИ₂ и АРБГИ₃ — частота изучаемых благоприятных исходов в подгруппах основной исследуемой группы:

$$APBGI_2 = a/(a + b) \times 100\%;$$

$$APBGI_3 = c/(c + d) \times 100\%;$$

- САР — снижение абсолютного риска — разница в частоте изучаемого благоприятного исхода между группами контроля и основной исследуемой:

Сопряжение возможных исходов лечения

Группа	Количество больных		
	С благоприятным исходом лечения	С исходом, требующим продолжения лечения	Всего
ГИ (n = 116)	A	B	A + B
ГК (n = 30)	C	D	C + D
ГИ ₂ (n = 64)	a	b	a + b
ГИ ₃ (n = 52)	c	d	c + d

$$CAP (ПАП) = A(A + B) - C/(C + D) \times 100\%;$$

- СОР — снижение относительно риска — отношение разницы в частоте изучаемого благоприятного исхода между группами контроля и исследуемой (основной) к частоте этого исхода в контрольной группе (выражается в процентах):

$$COR (ПОП) = [A/(A + B) - C/(C + D)] / C/(C + D) \times 100\%;$$

Значения СОР (ПОП) > 50% — соответствует клинически значимому эффекту;

СОР (ПОП) — от 25% до 50% — умеренный эффект;

СОР (ПОП) < 25% — незначительный эффект по отношению к контролю;

- ОР — относительный риск (либо ОШ — относительный шанс) — отношение частоты неблагоприятного исхода в основной исследуемой группе к его частоте в группе контроля, а значения соответствовали:

ОР = 1 — отсутствие эффекта;

ОР > 1 — увеличение риска;

ОР — от 0 до 1 — снижение риска;

- NNT (number needed to treat) — показатель, обратный снижению абсолютного риска, рассчитывается по формуле:

$$NNT = \frac{1}{CAP}$$

Это показатель числа больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у больного.

Результаты

Проведено сравнительное изучение динамики общеклинических, эндоскопических, иммунологических, микробиологических характеристик и цитоморфологии слизистой оболочки толстой кишки при ректальном и сочетанном использовании спленотерапии в комплексе лечения больных хроническим неспецифическим язвенным колитом. Кроме того, отслеживались данные о состоянии иммунитета и микрофлоры толстой кишки исследуемых пациентов, которые сравнивались с аналогичными показателями 84 здоровых лиц. Все исследования выполняли до и после лечения.

Отмечено более выраженное снижение показателей (в баллах) активности течения заболевания у больных, получавших комплексное лечение с применением ксеноспленотерапии, по сравнению с показателями лечившихся по традиционной методике: при легкой степени заболевания в ГИ — с 13 до 6 баллов, в ГК — с 13 до 8 бал-

Таблица 3

Отдаленные результаты комплексного лечения больных хроническим неспецифическим язвенным колитом с применением ксеноспленотерапии по сравнению с традиционным лечением

Показатель	Результат
АРБГИ	91,0%
АРБГИ ₂	90,2%
АРБГИ ₃	92%
АРБГК	47,4%
САР	43,6%
СОР	81%
ОР (ОШ)	0,17
NNT	2,3

лов; при средней тяжести снижение произошло в ГК с 29 до 20 баллов, в основной исследуемой — с 31 до 12 баллов. Отмечались изменения в анализе крови — стабилизация протеинограммы, увеличение общего белка, снижение лейкоцитоза. При эндоскопическом исследовании отмечено у 39% больных исчезновение спонтанной и контактной кровоточивости, язв, явлений псевдополипоза; определялось усиление сосудистого рисунка, исчезновение гиперемии и отека (31% больных); при тяжелой форме заболевания достоверно подтверждено снижение степени тяжести до среднетяжелой — с 56 до 21–22 баллов по всем общеклиническим и эндоскопическим исследованиям. В ГК больные то входили в ремиссию, то снова возвращалась стойкая стабилизация процесса.

Микроскопическое исследование биопсийного материала слизистой оболочки толстой кишки у всех больных, получавших комплексное лечение, выявило: стихание воспалительного процесса, выражавшееся в уменьшении воспалительного инфильтрата, в исчезновении крипт-абсцессов, эпителизации язвенных дефектов. У больных ГК было зарегистрировано незначительное уменьшение воспалительного инфильтрата. Язвенные дефекты уменьшались в размерах с начальными признаками эпителизации, крипты слизистой укорачивались и деформировались.

Количество бокаловидных клеток заметно не увеличивалось. В сохраняющемся инфильтрате также присутствовали плазмодиты, лимфоциты, эозинофилы. Сохранялось истончение стенки толстой кишки и избыточное кровенаполнение капилляров слизистой оболочки. Явной гиперплазии эпителия не отмечалось.

Основные показатели, характеризующие влияние ксеноспленотерапии на оптимизацию лечения больных хроническим неспецифическим язвенным колитом основной ГИ по сравнению с ГК, представлены в табл. 3.

Было выявлено, что применение метода ксеноспленотерапии в комплексном лечении больных хроническим неспецифическим язвенным колитом позволяет снизить АР на 43,6%, а ОР (ОШ) в данной ситуации составляет 0,17.

Обсуждение

Показателем адекватности проведенного комплексного лечения больных хроническим неспецифическим язвенным колитом с применением ксеноспленотерапии являются обострения воспалительного процесса в толстом кишечнике, прогрессирование степени тяжести процесса. В связи с этим проведено изучение отдаленных результатов лечения у 118 (81%) больных, в том числе: у 99 человек (85,3%) основной ГИ и у 19 человек (63,3%) ГК. Наблюдение осуществляли от четырех месяцев до трех лет.

Сравнительный показатель частоты рецидивов показал, что обострение хронического неспецифического язвенного колита чаще возникает у больных ГК по сравнению с лечившимися комплексно с применением спленотерапии. К концу третьего года наблюдения было проявление у 10 больных (52,6%) ГК по сравнению с 9,1% (9 больных) основной ГИ; при этом подтверждено сокращение сроков пребывания в стационаре в среднем на $5,2 \pm 7$ суток (по системе APACHE II).

Заключение

Разработанный комплексный метод лечения больных хроническим неспе-

цифическим язвенным колитом с применением ксеноспленотерапии позволяет оптимизировать тактику лечения пациентов с распространенным характером поражения слизистой оболочки толстой кишки при значительно меньших травмах. ■

Литература

1. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. М.: Триада, 2002. 127 с.
2. Воробьев Г. И., Костенко Н. В. Хирургическое лечение язвенного колита и болезни Крона / Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г. И., Халифа И. Л. М.: Миклош, 2008. С. 288–313.
3. Воробьев Г. И., Костенко Н. В., Михайлова Т. Л. Достижимы ли удовлетворительные результаты в хирургическом лечении язвенного колита? // Колопроктология. 2006. № 2. С. 34–43.
4. Головенко О. В., Михайлова Т. Л., Халиф И. Л., Головенко А. О. Прогноз терапевтического ответа на глюкокортикостероидные препараты у больных с тяжелой формой язвенного колита // Колопроктология. 2010. № 3 (33). С. 41–47.
5. Захарченко А. А., Штотпель А. Э., Галкин Е. В., Кузнецов М. Н. Язвенный колит: аспекты хирургической реабилитации // Колопроктология. 2010. № 3 (33). С. 35–40.
6. Канишин Н. Н., Голубцова Е. Е. Тотальная колонэктомия с одномоментной илеоректостомией при тяжелом неспецифическом язвенном колите у детей и взрослых // Журнал им. Н. И. Пирогова. 2004. № 1. С. 34–37.
7. Котельников Г. П., Шпигель А. С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: Монография. Самара: СамГМУ, 2000. 116 с.
8. Мустяц А. П., Гринцов А. Г., Мимиошвили О. И. Хирургическая тактика при лечении неспецифических заболеваний толстой кишки, осложненных перфорацией // Общая и неотложная хирургия. Киев, 1991. № 21. С. 109–113.
9. Новиков Р. И., Шано В. П., Нестеренко А. Н., Хмель О. Н., Абашина Т. С. Спленосорбция при лечении инфекции в абдоминальной хирургии // Тез. VII Всерос. съезда хирургов. Л., 1989. С. 93.
10. Ситников В. А., Цыпин А. Б., Стяжника С. Н. и др. Антитоксическое действие ксеноспленэктомии при лечении гнойно-септических осложнений в хирургии // Вестник хирургии. 1992. № 4. С. 101–105.
11. Цыпин А. Б. Препарат спленопид — новый перспективный иммуномодулятор // Медицинская картотека. 2004. № 11. С. 28–31.
12. Travis S. P. L., Stange E. F., Lemann M. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management // J of Crohn's and Colitis, 2008; 2: 24–62.
13. Williams N. An alternative to ileostomy. Ostomy International. 1996. Vol. 18. № 2. P. 10–12.

Оценка эффективности отечественных гликлазида и метформина в различных схемах лечения сахарного диабета 2-го типа

И. А. Моргун*

Н. А. Петунина*, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Недосугова*, доктор медицинских наук, профессор

Е. М. Клебанова**, доктор медицинских наук

***Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, **ДКЦ № 1, Москва**

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, дисфункция бета-клеток, липидный спектр, окислительный стресс, лечение, Глидиаб МВ, Глиформин.

В настоящее время прогрессирование распространенности сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире приобрело характер «неинфекционной эпидемии». Важнейшая цель терапии СД 2-го типа — проведение интенсивной сахароснижающей терапии и достижение целевых значений показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с СД для профилактики прогрессирования сосудистых осложнений, являющихся основной причиной летальности у этой категории больных. Традиционный вариант комбинированной терапии предполагает коррекцию двух ключевых звеньев патогенеза СД 2-го типа: инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток. Медикаментозное лечение начинают с препарата метформина с последующей титрацией дозы, требуемой для получения максимальной терапевтической эффективности. Но даже если у пациентов удалось достигнуть хорошего уровня гликемического контроля на монотерапии, в дальнейшем все равно возникает потребность в назначении комбинированного лечения для воздействия на основные звенья патогенеза СД.

Наиболее часто применяемой комбинацией пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) является сочетание метформина и препарата сульфонилмочевины [1]. Метформин снижает инсулинорезистентность, способствует нормализации показателей липидного обмена [2, 3]. В последнее время все больше работ подтверждают непрямо антиоксидантное действие метформина. Гликлазид модифицированного высвобождения действует медленно и равномерно в течение 24 часов, что позволяет применять его один раз в сутки. Исследование ADVANCE, в котором в качестве сахароснижающего препарата использовался гликлазид (Диабетон МВ), показало снижение риска микрососудистых осложнений, преимущественно нефропатии, при интенсивном лечении, и была выявлена тенденция к снижению макрососудистого риска. Также ранее было доказано, что гликлазид обеспечивает прямое превентивное действие на сердечно-сосудистую систему, связанное главным образом с уникальным антиоксидантным эффектом, приводящим к подавлению окисления ЛПНП и уменьшению выработки свободных радикалов [4].

В России препараты метформина и гликлазида производятся под названиями «Глиформин» и «Глидиаб МВ». Настоящее исследование было проведено с целью оценки терапевтической эффективности препарата Глидиаб МВ в монотерапии и в комбинации с препаратом Глиформин.

Цели исследования

1. Оценить состояние углеводного обмена у пациентов на фоне монотерапии гликлазидом и при комбинации гликлазида с метформином.

2. Оценить активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню МДА в условиях нарушения углеводного обмена.
3. Оценить динамику проявлений ПОЛ на фоне компенсации СД, достигнутой приемом препарата Глиформин в среднетерапевтических дозах как в монотерапии, так и в комбинации с гликлазидом.
4. Оценить динамику показателей липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом на фоне монотерапии гликлазидом и комбинированной терапии гликлазидом и метформином.

Материалы и методы исследования

Открытое, контролируемое, в условиях рутинного активного лечения в параллельных группах, исследование с периодом наблюдения в течение 12 недель проводилось на кафедре эндокринологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, расположенной на базе МУЗ ГКБ № 67, г. Москва. В исследование были включены 40 пациентов, из них 20 мужчин и 20 женщин, с СД 2-го типа, длительностью не менее одного года, получающие лечение гликлазидом в монотерапии (таблетки с модифицированным высвобождением, средняя доза 60 мг в сутки) или в комбинации с метформином (средняя доза от 1161 мг до 1694 мг в сутки). Средний возраст пациентов составил $57,7 \pm 9,6$ года, средний индекс массы тела (ИМТ) — $31,2 \pm 4,3$ кг/м².

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного комплекса Statistica.

Дизайн исследования

После подписания информированного согласия, всем пациентам осуществлялось определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), после чего методом простой рандомизации они были распределены на три группы. Пациентам группы 1, исходно находившимся на монотерапии Диабетоном МВ (гликлазидом), назначался препарат Глидиаб МВ. Пациентам группы 2 без изменения дозы гликлазида, принимавшегося ранее в виде монотерапии, назначался препарат Глидиаб МВ и дополнительно к терапии был назначен препарат Глиформин в дозе от 500–850 мг до 1000 мг (в зависимости от исходных показателей гликемии и ИМТ). Пациентам группы 3, принимавшим ранее комбинацию препаратов метформина (Глюкофаж, Сиофор) и гликлазида (Диабетон МВ), были назначены Глидиаб МВ и Глиформин в эквивалентных либо увеличенных дозах в зависимости от исходных показателей углеводного обмена. Целевое значение гликемии натощак составляло 4,4–6,1 ммоль/л. По данным дневника самоконтроля, доза препаратов титровалась в течение периода наблюдения.

Всем пациентам исходно и на последнем визите проводилось измерение гликемии натощак и определение уровня гликированного гемоглобина, а также оценка антропометрических и лабораторных показателей.

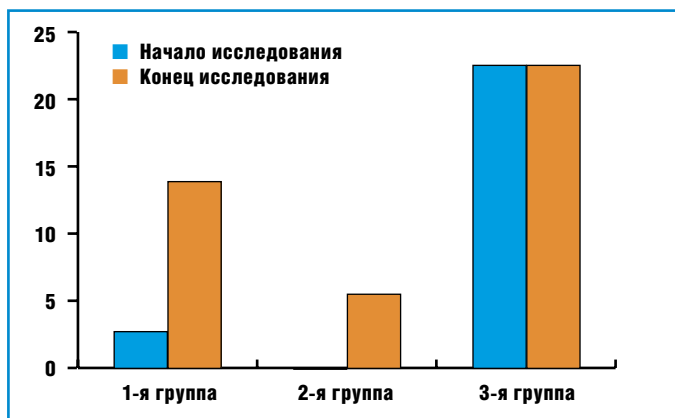


Рис. Доля пациентов, имевших гликированный гемоглобин менее 7%, на начало и на финал исследования по каждой изученной группе

Критериями исключения являлись стандартные противопоказания к использованию препаратов, а также нарушение функции печени и почек, выявленные при исследовании лабораторных показателей на визите скрининга.

Результаты исследования

Из 40 пациентов, включенных в исследование, 36 успешно завершили программу лечения. 4 пациента преждевременно выбыли из протокола наблюдения по причине развития нежелательного явления (1), неявики на визит (2) и отказа от лечения (1).

Из 36 пациентов, завершивших программу лечения, 8 были включены в группу 1, 9 — в группу 2, 19 — в группу 3.

Динамика показателей ИМТ, HbA_{1c} и гликемии натощак представлена в табл. 1.

Оценка углеводного обмена. В целом уровень HbA_{1c} у всех пациентов снизился с $8,16 \pm 1,26\%$ до $7,68 \pm 1,20\%$ ($p < 0,05$), а средний уровень гликемии по визитам снизился от $8,61 \pm 1,7$ ммоль/л на первом визите до $6,83 \pm 1,04$ ммоль/л ($p < 0,05$) на последнем визите.

Наиболее выраженное снижение HbA_{1c} наблюдалось у пациентов группы 1: при увеличении терапевтической дозы гликлазида (на $11,3$ мг в среднем) по сравнению с исходной дозой. В группе 2 снижение HbA_{1c} произошло на $8,61\%$ от исходного, на фоне увеличения дозы гликла-

зида на 40 мг от исходной и добавления метформина в средней дозе $1641,7$ мг. В группе 3 не выявлено существенной динамики изменения ($0,89\%$ от исходного) при увеличении дозы гликлазида на $22,1$ мг и метформина на $355,3$ мг в среднем от исходных доз.

Как видно из рисунка, в ходе исследования доля пациентов с HbA_{1c} менее $7,0\%$ увеличилась в группах 1 и 2 и составила $13,89\%$ в группе 1 и $5,55\%$ в группе 2 на момент окончания наблюдения, что соответствует усредненному целевому параметру EASD и ADA. В группе 3 не отмечалось значимой динамики в числе пациентов, имевших целевой уровень компенсации, что мы связываем с большей длительностью заболевания в этой группе, а также с индивидуальной нормой целевого HbA_{1c}, возрастом, наличием осложнений.

В связи с ограниченными сроками пациенты переводились с зарубежных препаратов на отечественные в состоянии суб- и декомпенсации, что привело к необходимости увеличения дозы во всех трех группах.

Во всех трех группах отмечалось достоверно значимое снижение ИМТ. Если снижение массы тела в группах 2 и 3 мы объясняем преимущественно приемом метформина, то некоторое снижение веса пациентов в группе 1 на фоне увеличения дозы препарата сульфонилмочевины, вероятнее всего, связано с изменением образа жизни на фоне поддержания длительной мотивации.

Оценка липидного обмена. При оценке влияния применяемых препаратов на липидный спектр выявлено снижение уровня общего холестерина, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), уменьшение уровня холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), снижение уровня триглицеридов и индекса атерогенности через 3 месяца по сравнению с исходным у всех пациентов.

По окончании исследования была выявлена положительная динамика уровней практически всех показателей липидного спектра в группе 1, за исключением холестерина ЛПНП.

Значительное снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, повышение уровня холестерина ЛПВП наблюдалось в группе 2, однако холестерол ЛПОНП остался на прежнем уровне.

В группе 3 наряду со снижением уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП и незначительным повышением холестерина ЛПВП уровни холестерола ЛПОНП и триглицеридов практически не изменились по сравнению с исходными (табл. 2).

Оценка ПОЛ. Состояние оксидативного статуса оценивалось по изменению содержания малонового диальдегида (МДА) — вторичного продукта ПОЛ.

Уровень гликированного гемоглобина до и после лечения							Таблица 1	
	Группа 1		Группа 2		Группа 3			
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Пол м/ж	5/3		3/6		11/8			
ИМТ кг/м ²	$28,86 \pm 3,97$	$28,64 \pm 4,05^{**}$	$32,34 \pm 4,73$	$32,01 \pm 4,57^{**}$	$32,16 \pm 4,04$	$31,66 \pm 3,67^{**}$		
HbA _{1c} %	$8,11 \pm 0,78$	$6,96 \pm 0,92^{**}$	$8,82 \pm 0,76$	$8,06 \pm 1,15^{**}$	$7,87 \pm 1,55$	$7,80 \pm 1,20^{**}$		
Гликемия натощак ммоль/л	$7,25 \pm 2,15$	$6,32 \pm 0,73^{*}$	$8,68 \pm 2,29$	$6,62 \pm 1,49^{**}$	$8,26 \pm 3,68$	$6,79 \pm 1,44^{*}$		

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Оценка эффективности отечественных гликлазида и метформина в различных схемах лечения СД 2-го типа												Таблица 2	
	Общий холестерин		Холестерин ЛПВП		Холестерин ЛПНП		Холестерол ЛПОНП		Индекс атерогенности		Триглицериды		
	В начале	В конце	В начале	В конце	В начале	В конце	В начале	В конце	В начале	В конце	В начале	В конце	
Группа 1	$5,52 \pm 1,58$	$5,32 \pm 1,47^{*}$	$1,05 \pm 0,21$	$1,26 \pm 0,22^{*}$	$3,27 \pm 1,21$	$3,35 \pm 1,33^{*}$	$1,21 \pm 0,63$	$0,71 \pm 0,19^{*}$	$4,29 \pm 1,40$	$3,28 \pm 1,20^{*}$	$0,71 \pm 0,19$	$1,56 \pm 0,41^{*}$	
Группа 2	$5,66 \pm 0,89$	$4,95 \pm 0,84^{*}$	$1,19 \pm 0,24$	$1,28 \pm 0,20^{*}$	$3,64 \pm 0,91$	$3,34 \pm 0,92^{*}$	$0,84 \pm 0,30$	$0,83 \pm 0,29^{*}$	$4,15 \pm 1,61$	$3,30 \pm 0,78^{*}$	$0,83 \pm 0,29$	$1,64 \pm 0,52$	
Группа 3	$5,72 \pm 0,85$	$5,52 \pm 0,80^{*}$	$1,10 \pm 0,23$	$1,14 \pm 0,20^{*}$	$3,40 \pm 0,76$	$3,15 \pm 0,78^{*}$	$1,23 \pm 0,47$	$1,25 \pm 0,62^{*}$	$4,53 \pm 1,32$	$4,09 \pm 1,08^{*}$	$2,68 \pm 1,01$	$2,72 \pm 1,35^{*}$	

* $p < 0,005$

Таблица 3

Динамика малонового диальдегида в процессе исследования

Группы	МДА в начале (мкМ)	МДА в конце (мкМ)	p < 0,05
Группа 1	0,15 ± 0,06	0,16 ± 0,11	0,011182
Группа 2	0,13 ± 0,05	0,09 ± 0,04	0,001273
Группа 3	0,08 ± 0,05	0,15 ± 0,1	0,000410

Как видно из табл. 3, в первой группе пациентов в результате проведенной терапии уровень МДА остался практически неизменным, что, по нашему мнению, свидетельствует об идентичности действия предшествующей терапии Диабетоном МВ и Глидиабом МВ отечественного производства, во второй группе — достоверно снизился, что может быть связано с переводом больных на комбинированную терапию Глидиабом МВ с Глиформинном, обладающим, как известно, наиболее доказанным положительным эффектом на выраженность окислительного стресса при СД [2, 3], в третьей — увеличился практически в 2 раза, что, возможно, обусловлено сохранением активности процессов ПОЛ на фоне сохраняющегося уровня субкомпенсации углеводного обмена при отсутствии принципиальных различий в получаемой терапии.

Оценка безопасности. Нами не отмечено негативных изменений со стороны общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови.

В целом препараты хорошо переносились. Был выявлен один случай аллергической реакции по типу крапивницы вследствие приема Глидиаб МВ, но обращает на себя внимание факт наличия множественных аллергических реакций в анамнезе у данного пациента.

В подавляющем большинстве случаев пациенты не отмечали гипогликемических состояний. Один пациент, получавший Глидиаб МВ, отмечал симптомы гипогликемии, однако при контроле гликемии уровни не соответствовали биохимическим критериям гипогликемии, оставаясь в диапазоне более 4 ммоль/л.

Выводы

1. Исследуемые препараты Глидиаб МВ и Глиформин обладают хорошей сахароснижающей активностью как в монотерапии, так и в комбинации, что проявилось в положительной динамике снижения уровня HbA_{1c} .
2. Перевод на комбинированную терапию обладает преимуществами при сравнении с монотерапией препаратами сульфонилмочевины, что нашло отражение в динамике показателей углеводного обмена, липидного спектра, снижении проявлений окислительного стресса по уровню МДА, массы тела.
3. Комбинированная терапия с Глиформинном влияет на динамику сурrogатных маркеров кардиоваскулярного риска (массы тела, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, триглицерида).
4. Препараты безопасны, могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике. ■

Литература

1. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus // Ann Intern Med. 2004; 141: 421–31.
2. Scarpello J. H., Howlett H. C. Metformin therapy and clinical uses // Diab Vasc Dis Res. 2008; 5: 157–167.
3. Uehara M.H., Kohlman N.E. B., Zanella M.T., Ferreira S.R.G. Metabolic and haemodynamic effects of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension // Diabetes Obes Metab. 2001. Vol. 3. P. 319–325.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34) // Lancet. 1998; 352: 854–865.

Решение для каждого врача



ВЫБОР ПРЕПАРАТА С УЧЕТОМ ОСНОВНОГО ЗВЕНА ПАТОГЕНЕЗА

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ДОЗИРОВОК - ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ВЫБОРА ТЕРАПИИ
- БОЛЬШОЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- КАЧЕСТВО ПРОИЗВОДСТВА

ВЕДУЩИЙ РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ



142450 г. Старая Купавна,
Московская обл., Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7(495) 702 95 03

www.akrikhin.ru

Особенности вскармливания новорожденных в условиях неонатологического стационара. Практика применения адаптированной молочной смеси

И. В. Орловская, кандидат медицинских наук

**Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. В. И. Кулакова, Москва**

Ключевые слова: искусственное вскармливание, лактазная недостаточность, синдром кишечных колик, психоэмоциональный контакт, молочная смесь Агуша Gold-1, неинфекционная патология, инфекционно-воспалительные заболевания, недоношенные дети, смешанное вскармливание, материнское молоко.

Питание новорожденного ребенка является одним из основополагающих факторов, влияющих на его последующее здоровье, психомоторное развитие, интеллектуальный потенциал [1]. В последние годы произошли кардинальные изменения в принципах вскармливания новорожденных. В настоящее время имеется достаточно доказательных исследований, свидетельствующих о том, что материнское молоко является самым подходящим продуктом для вскармливания новорожденного ребенка и уникальность этого продукта невозможно повторить полностью [2, 3]. Однако возникают ситуации, когда вскармливание ребенка грудным молоком невозможно вообще или возможно в ограниченном объеме, поэтому многих детей приходится переводить на смешанное или искусственное вскармливание. Именно этот факт, а не противопоставление искусственного вскармливания грудному вскармливанию определяет актуальность разработки новых смесей и технологий для вскармливания новорожденных, появляются новые, все более адаптированные искусственные смеси — заменители грудного молока. При выборе смеси учитывается гестационный и постнатальный возраст ребенка, степень адаптированности смеси, включение дополнительных компонентов.

Даже если ребенок здоров, нередко семья сталкивается с трудностями, так или иначе связанными со вскармливанием. Если ребенок на грудном вскармливании, то это могут быть трещины сосков, недостаточная лактация (обуслов-

ленная как объективными, так и субъективными причинами), транзиторная лактазная недостаточность, синдром кишечных колик и т. п. Еще больше проблем возникает, если ребенок родился больным или заболел сразу после рождения и должен находиться в стационарных условиях. В этом случае нередко само заболевание, организационные проблемы, медицинские ограничения затрудняют организацию грудного вскармливания ребенка с учетом его индивидуальных потребностей. Несмотря на то, что ингредиентный состав большинства современных заменителей грудного молока достаточно близок между собой, однако у ребенка могут быть индивидуальные вкусовые пристрастия, а также неожиданные негативные реакции на наиболее адаптированные смеси.

При раздельном пребывании матери и ребенка кормление детей проводилось непосредственно в палатах, где находятся дети. Если у матери была возможность приходить к ребенку, кормление ребенка происходило обязательно на руках, чтобы сохранить психоэмоциональный контакт матери и ребенка. В палате, где находится ребенок, обязательно должно быть кресло, подставка для ног, чтобы матери было удобно держать ребенка, так как кормление может быть достаточно длительным.

Адаптированная сухая молочная смесь Агуша Gold-1 отвечает современным международным требованиям, предъявляемым к этой категории продуктов, ее эффективность подтверждена клиническими исследованиями в России [4, 5].

Смесь Агуша Gold-1 является симбиотической, поскольку содержит в своем составе сочетание пре- и пробиотиков. Также в состав смеси введены и другие функциональ-



Окружим заботой с первых дней
Того, кто в жизни всех главней



Укрепление иммунитета

Комфортное пищеварение

Развитие органов зрения

Развитие головного мозга

Способствует росту

ные компоненты женского грудного молока: нуклеотиды и полиненасыщенные жирные кислоты.

Цель нашей работы — оценить эффективность и переносимость сухой молочной смеси Агуша Gold-1 детьми с различными заболеваниями (инфекционными и неинфекционными), не требующими назначения лечебного питания в условиях неонатологического стационара.

Под наблюдением находились 32 новорожденных ребенка, из них доношенных 21, недоношенных — 11. У 17 детей отмечалась самая различная неинфекционная патология — неонатальная желтуха (3), гемолитическая болезнь новорожденных (2), геморрагическая болезнь (1), респираторный дистресс-синдром (1), задержка внутриутробного развития плода (3), церебральная ишемия (5), врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки) (1), транзиторное тахипноэ (1). У 14 детей были диагностированы различные инфекционно-воспалительные заболевания, которые потребовали назначения антибактериальной терапии — врожденная пневмония (5), неонатальная пневмония (2), врожденный гнойный ринит и врожденный конъюнктивит (3), инфекция мочевыводящих путей (4).

Проводилось клиническое наблюдение за состоянием детей, отмечалась прибавка веса, активность сосания, цвет и состояние кожных покровов и слизистых, наличие срыгиваний и вздутия живота, характер стула, а также изменения в клинических анализах крови и мочи.

Недоношенным детям смесь назначалась, когда вес достигал 2500 г и более (независимо от массы тела при рождении). Состояние детей было тяжелым и среднетяжелым. Несмотря на то, что использовалась любая возможность совместного пребывания ребенка с матерью, дети находились на смешанном вскармливании. В том случае, если мать не могла находиться с ребенком круглосуточно, а только навещала его, или ребенок по каким-либо причинам не мог сосать грудь, проводилось кормление сцеженным нативным материнским молоком, однако в силу различных причин грудное молоко составляло не более трети всего суточного объема питания. Всем детям назначалась смесь Агуша Gold-1. Вскармливание смесью Агуша Gold-1 хорошо сочеталось с грудным вскармливанием, поэтому сначала ребенку предлагалось грудное молоко (грудь), а потом смесь.

Потеря массы тела у здоровых детей, получавших смесь Агуша Gold-1 с первых дней жизни, продолжалась в течение 3–4 дней и составляла от 2,4% до 7,9%, что не выходит за пределы физиологической нормы. Прибавка веса в последующие дни была от 20 до 45 г в сутки и не отличалась от таковой у здоровых детей.

Переносимость смеси была хорошей, дети активно сосали, не срыгивали, не отмечалось вздутия живота, изменений на коже, стул желтый, кашицеобразный, регулярный.

Доношенные и недоношенные дети с инфекционной патологией (врожденная пневмония, локальные очаги инфекции) также хорошо переносили смесь Агуша Gold-1. Прибавка массы тела у детей с инфекционной патологией зависела от остроты процесса и составляла в среднем

20 г в сутки в острый период и 35–55 г в период реконвалесценции.

Недостаточные темпы прибавки веса отмечались у детей с задержкой внутриутробного развития, ежедневная прибавка составляла не более 15 г. Это, по-видимому, связано с тем, что в составе адаптированной смеси Агуша Gold-1 понижено содержание белка до 1,4 г/100 мл. В этом случае возникала необходимость перейти на смеси с более высоким содержанием белка.

Выводы

1. В отделении патологии новорожденных и недоношенных детей обязательно необходимо предусмотреть возможность совместного пребывания матери и ребенка независимо от того, кормит мать грудью или нет. Это целесообразно в том случае, если ребенок кормится энтерально и не нуждается в сложных инвазивных процедурах, а также если позволяет состояние здоровья матери, что определяется ее самочувствием и возможностью ухаживать за ребенком.
2. Совместное пребывание матери и больного ребенка в условиях стационарного лечения является основным фактором, обеспечивающим свободное, исключительно грудное вскармливание.
3. Даже если ребенок находится на смешанном или искусственном вскармливании, необходимо консультировать и обучать мать в отношении правильного использования искусственной смеси и соблюдения правил гигиены и санитарно-противоэпидемического режима при кормлении ребенка.
4. При невозможности вскармливать ребенка только грудным молоком (отсутствие условий для совместного пребывания, недостаточное количество молока) и при переводе на смешанное вскармливание возможно рекомендовать адаптированную смесь Агуша Gold-1 для вскармливания больных детей, учитывая сочетание входящих в состав смесей пробиотических культур и пребиотических волокон, обеспечивающих комфортное пищеварение и стабильную прибавку веса. ■

Литература

1. Caspi, Williams B., Cohen J. et al. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism / Edited by William T. Greenough, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, IL, and approved October 9, 2007 (received for review May 14, 2007).
2. Энкин М., Кейрс М., Ренфрю М., Нейлсон Д. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. 1999, с 431.
3. Основы ухода за новорожденным и грудное вскармливание. Руководство Европейского регионального бюро Всемирной Организации Здравоохранения, 2002.
4. Захарова И. Н. и соавт. // Вопросы практической педиатрии. 2010, т. 5, № 3, с. 112.
5. Кешишян Е. С. // Вопросы практической педиатрии. 2010, т. 5, № 3, с. 56–59.

Возможности применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении урогенитальной инфекции у беременных

О. В. Салафет

ЗАО «БИОКАД», Москва

Ключевые слова: внутриутробное инфицирование плода, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия плода, генитальный герпес, хламидиоз, Генферон Лайт, шкала Апгар.

Инфекционная патология у беременных, следствием которой может стать внутриутробное инфицирование плода (ВУИ), занимает ведущее место среди причин неблагоприятных исходов беременности [1]. В связи с этим поиск безопасных и эффективных подходов к лечению урогенитальных инфекций (УГИ) у беременных женщин является одной из наиболее актуальных задач современной медицины.

Присутствие в организме беременной женщины возбудителей УГИ приводит к изменению иммунного статуса, при котором нарушается способность иммунной системы нормально реагировать на формирование новой системы мать–плацента–плод. Подобные изменения могут спровоцировать снижение устойчивости фетоплацентарного комплекса и последующее формирование фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода [2].

Особенно важную роль в иммунопатологических процессах в организме беременных при наличии УГИ играют интерфероны (ИФН). Именно от скорости включения в процесс противоинфекционной защиты организма системы ИФН зависит течение и исход многих инфекционных заболеваний, особенно вызванных вирусами. Этот факт, а также ограниченные возможности применения антибактериальных препаратов диктуют необходимость применения препаратов ИФН при УГИ у беременных.

С целью иммуно- и интерферонокоррекции в акушерстве и гинекологии широко применяются препараты ИФН-альфа. Согласно результатам клинических исследований, введение препаратов ИФН в схемы базисной терапии пациентов (в т. ч. беременных) с хламидиозом и уреаплазмозом позволяло добиться значительно более эффективной элиминации возбудителя и нормализации микрофлоры.

Особый интерес на сегодняшний день представляют суппозиторные формы ИФН, опыт применения которых (в том числе у беременных) свидетельствует об их эффективности для лечения целого ряда инфекционных патологий, как вирусных, так и бактериальных, включая такие инфекции, как генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция, хламидиоз, уреа- и микоплазмоз и т. д. Это связано, прежде всего, с тем, что препараты, оказывающие местное воздействие, более эффективны, т. к. способны обеспечить более высокие концентрации препарата непосредственно в очаге поражения при отсутствии побочных эффектов, развивающихся при системном введении тех же доз ИФН-альфа.

Следует отметить, что, в соответствии с данными зарубежной литературы о случаях применения ИФН-альфа у беременных женщин, ИФН-альфа не оказывает негативного влияния на течение беременности, а в ряде работ, напротив, было показано его благотворное влияние на течение беременности. В соответствии с результатами российского сравнительного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного исследования безопасности

и эффективности препарата Генферон® в дозе 250 000 МЕ вагинально 2 раза в сутки в течение 10 дней при лечении УГИ во II и III триместрах беременности было установлено, что исследуемый препарат безопасен как для матери, так и для плода [5].

Российская биофармацевтическая компания «Биокад» разработала современный препарат Генферон® Лайт, который выпускается в виде суппозитория для вагинального или ректального введения. Дозировка препарата, составляющая 250 000 МЕ ИФН-альфа-2b, является достаточно низкой и, соответственно, больше подходит для применения у беременных женщин. Этот препарат, содержащий ИФН-альфа-2, обладает выраженным противовирусным, антибактериальным, противоопухолевым и иммуномодулирующим эффектами. Препарат содержит также аминокислоту таурин (0,01 г в одном суппозитории), которая оказывает ряд эффектов, значительно повышающих биологическую активность ИФН-альфа. К ним относятся антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие, эпителизирующий эффект.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения препарата Генферон® Лайт в комбинированном лечении урогенитальных инфекций у беременных женщин со сроком беременности 13–40 недель.

Материалы и методы. Проведенное исследование состояло из двух этапов: на первом этапе была проведена оценка переносимости и безопасности применения препарата Генферон® Лайт у женщин для лечения УГИ во II и III триместрах беременности, на втором этапе изучалась как безопасность, так и эффективность исследуемого препарата. На первом этапе исследование проводилось на группе из 10 пациенток с урогенитальными инфекциями, которые получили стандартную терапию в сочетании с препаратом Генферон® Лайт 250 000 МЕ 2 раза в сутки вагинально в течение 10 дней (параллельно стандартной терапии). Второй этап исследования представлял собой двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности испытуемого препарата при лечении УГИ во II и III триместрах беременности.

На втором этапе в исследование было включено 80 беременных женщин в возрасте 19–39 лет, находящихся на втором и третьем триместрах гестации (срок беременности составлял 13–32 недели включительно) с выявленной УГИ. В соответствии со стандартами диагностики и лечения, принятыми в участвующем в исследовании лечебно-профилактическом учреждении (Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, основной исследователь: профессор, д.м.н. Серова О. Ф.), УГИ считается доказанной при обнаружении одного из патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов) или микст-инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сочетании с данными исследования мазка из влагалища, свидетельствующими о наличии воспалительного процесса, и при наличии клинических признаков инфекционного процесса — зуда и выделений из влагалища. В исследование включались только те пациентки, у которых не при-



Рис. 1. Элиминация проявлений УГИ у беременных женщин после курса лечения в группе препарата Генферон® Лайт и в группе сравнения

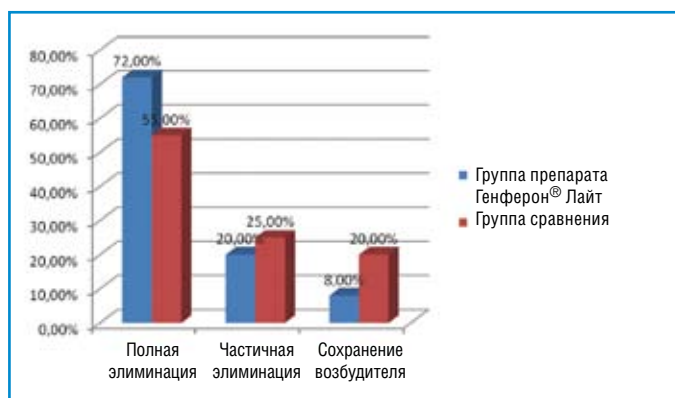


Рис. 2. Элиминация возбудителей УГИ у беременных женщин после курса лечения в группе препарата Генферон® Лайт и в группе сравнения по данным ПЦР-диагностики

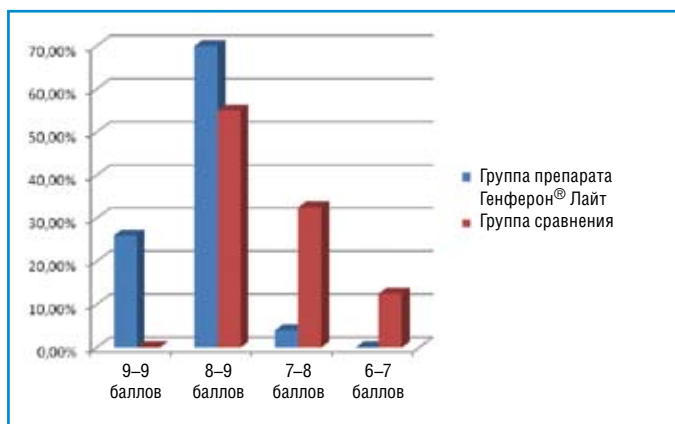


Рис. 3. Оценка состояния новорожденных в баллах по шкале Апгар

менялась терапия препаратами цитокинов (в т. ч. ИФН и индукторами цитокинов) в течение месяца, предшествующего включению в исследование.

Диагноз у пациенток подтверждался с помощью ПЦР-диагностики на предмет наличия вышеперечисленных возбудителей. Обследованные беременные были рандомизированы в две группы в зависимости от вида применяемой терапии:

- В первую (основную) группу вошли 40 беременных, получавших стандартную терапию в сочетании с препаратом Генферон® Лайт

250 000 МЕ 2 раза в сутки вагинально в течение 10 дней (параллельно стандартной терапии).

- Во вторую группу (группу сравнения) вошли 40 беременных, которые получали стандартную терапию в сочетании с плацебо 2 раза в сутки вагинально в течение 10 дней.

Стандартная терапия включала следующее: 1) антибактериальная терапия — Ровамицин® 3 млн ЕД 3 раза в день или Вильпрафен® 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней; 2) метаболическая терапия с целью коррекции фетоплацентарной недостаточности.

На протяжении 10 дней применения препарата Генферон® Лайт или введения плацебо пациентки самостоятельно регистрировали в дневнике случаи нежелательных явлений. Через 4 недели после начала лечения врач проводил опрос, физикальное и лабораторно-инструментальное обследование, включая общий анализ крови и мочи, кольпоскопию, бактериальный посев из цервикального канала с идентификацией микроорганизмов, ПЦР-диагностику, мазки на флору и цитологический анализ, УЗИ плода и органов малого таза. В последующем до момента родов проводился ежемесячный мониторинг течения беременности. При рождении ребенка проводилась оценка по шкале Апгар. В течение первой недели оценивалось наличие аномалий развития и врожденной патологии. Через 28 дней после рождения ребенка в ходе телефонного контакта с его родителями устанавливались факты обращения за медицинской помощью в первый месяц жизни ребенка.

Результаты исследования

Беременные всех групп были сравнимы по возрасту и экстрагенитальной патологии. Средний возраст пациенток, принявших участие в исследовании, составил 27,3 года.

Никаких достоверных тенденций к изменению картины крови или данных анализа мочи у всех пациенток, получавших Генферон® Лайт (50 пациенток — 10 на I этапе и 40 на II этапе), в сравнении с группой, получавшей плацебо (40 пациенток на II этапе), выявлено не было.

По данным кольпоскопии применение Генферона® Лайт в сочетании со стандартной терапией устранило признаки воспаления цервикального канала в 87% случаев (рис. 1), в отличие от группы сравнения, в которой эффективность противовоспалительного лечения составила 52,6% ($p < 0,05$).

Применение Генферона® Лайт в сочетании со стандартной терапией позволило добиться нормализации показателей цитологического анализа мазка у 97% пациенток, в группе же сравнения эффективность составила 86,2% (рис. 1). Достоверной динамики клеточного типа мазка (1, 2, 3 и промежуточные — 1-2 и 2-3) после терапии обнаружено не было как в основной группе, так и в группе сравнения.

У 52% пациенток основной группы при помощи бактериологического посева в отделяемом цервикального канала были обнаружены различные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в количестве от 10^3 до 10^6 КОЕ. После применения Генферона® Лайт полная элиминация микроорганизмов была достигнута у 77%, частичная — у 23%. В группе сравнения 55% пациенток были носительницами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, полная элиминация данных микроорганизмов после лечения была достигнута у 54,5%, а частичная — у 45,5% пациенток данной группы.

Мазок на микрофлору выявил у всех пациенток, включенных в исследование, повышенное содержание лейкоцитов и/или эпителиальных клеток. После применения Генферона® Лайт в сочетании со стандартной терапией 1-я степень чистоты мазка была достигнута у 82,0% пациенток, тогда как в группе плацебо — у 57,5% ($p < 0,05$) (рис. 1).

При помощи ПЦР у всех пациенток, включенных в исследование, были диагностированы один или несколько патогенных микроорганизмов. После применения Генферона® Лайт в сочетании со стандартной терапией полная элиминация патогенов была достигнута у 72% пациенток, частичная — у 20% пациенток, элиминация отсутствовала у 8% пациенток. В группе сравнения полная элиминация патогенов наблю-

далась у 55% пациенток, частичная — у 25% пациенток и не было элиминации у 20% пациенток (рис. 2).

За все время исследования не было отмечено ни одного случая проявления побочных эффектов применения препарата Генферон® Лайт.

В основной группе не было зарегистрировано ни одного случая проявления признаков страдания плода, перинатальной патологии, а также врожденных пороков развития. Состояние всех новорожденных описывалось как удовлетворительное. В группе сравнения показатели были аналогичными. Оценка по шкале Апгар была, в целом, выше в группе, получавшей Генферон® Лайт, чем в контрольной группе. Так, у 26% пациенток из группы, получавшей Генферон® Лайт, баллы по шкале Апгар составляли 9–9, у 70% — 8–9 и у 4% — 7–8. В группе сравнения были следующие результаты: у 55% — 8–9, у 32,5% — 7–8 и у 12,5% — 6–7 (рис. 3). Данные результаты могут указывать на более выраженную гипоксию у новорожденных из контрольной группы, которую можно потенциально связать с более низкими результатами лечения УГИ у беременных женщин в данной группе.

При проведении УЗИ плода и органов малого таза у двух пациенток из группы, получавшей Генферон® Лайт, и у одной из группы, получавшей плацебо, до лечения было установлено маловодие, которое сохранилось и после лечения.

Таким образом, на основании анализа результатов было установлено, что применение препарата Генферон® Лайт в дозе 250 000 МЕ интравагинально параллельно со стандартной терапией у беременных женщин во II–III триместре беременности:

- является безопасным, хорошо переносится беременными и не вызывает осложнений. За все время исследования не было отмечено ни одного случая проявления побочных эффектов применения испытуемого препарата, а также случаев проявления признаков страдания плода и перинатальной патологии. Состояние всех новорожденных было удовлетворительным; сумма баллов по шкале Апгар в группе препарата Генферон® Лайт была несколько выше, чем в группе сравнения;
- Генферон® Лайт достоверно эффективен в составе комплексной терапии УГИ. Так, по данным кольпоскопии и мазка на микрофлору в группе применения препарата Генферон® Лайт в сочетании со стандартной терапией признаки воспаления были устранены в гораздо большем проценте случаев, чем в группе сравнения. Аналогичные результаты были получены и при оценке результатов бактериологического посева и ПЦР.

На основании результатов данного исследования препарат Генферон® Лайт в суппозиториях в дозе 250 000 МЕ интравагинально был одобрен для применения в рамках комплексной терапии УГИ у беременных с 13-й недели гестации в связи с его высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью как для матери, так и для плода. ■

Литература

1. Арестова И.М., Занько С.Н., Русакевич. Генитальные инфекции и беременность. Справочник врача. М.: Медицинская литература, 2005; 169.
2. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР, 2007. 142 с.
3. Кошелева Н.Г., Башмакова М.А., Плужникова Т.А. Урогенитальная инфекция и невынашивание беременности // Гинекология. 2005; № 4, 34–40.
4. Краснополюцкий В.И., Логутова Л.С., Гридчик А.Л. и др. Фетоплацентарная недостаточность: Методические рекомендации МЗ МО. М., 2005. 23 с.
5. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Меньшикова Н.С. Иммуноотропная терапия урогенитальных инфекций у беременных // Вестник последипломного медицинского образования. 2009, № 1, 23–27.
6. Флакс Г.А., Островская П.Ю., Кантин О.М., Корсунская И.М. Влияние урогенитальных инфекций на течение беременности и родов // Трудный пациент, 2009, № 1–2.
7. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Руководство для врачей. СПб.: Элби СПб, 2002; 348.
8. Julia A. McMillan. OSKI's pediatrics. Principals and practice. 2006; 4-th edition: 2006, p. 501–508.



генферон[®] лайт

Сохраняя безопасность - повышаем эффективность

Уникальный состав:

- **Интерферон альфа-2b**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие
- **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие

Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.: (495) 992-66-28
www.genferon.ru

Биокад
БИОКАД ПИЛЛЕРС ХОЛДИНГС

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Актуальные вопросы гастроэнтерологии детского возраста	РГМУ, кафедра детских болезней № 2, Москва	Педиатры, гастроэнтерологи	04.04–29.04	1 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.04–03.05	1 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	22.03–18.04	1 мес
Акушерство и гинекология	РМАПО, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	04.04–30.04	1 мес
Анестезиология и реаниматология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра анестезиологии и реаниматологии, Москва	Анестезиологи-реаниматологи	13.04–26.05	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	01.04–28.04	1 мес
Дерматовенерология	РГМУ, кафедра дерматовенерологии клинической микологии, Москва	Дерматовенерологи	11.04–20.05	1,5 мес
Кардиология	РГМУ, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	11.04–20.05	1, 5 мес
Клиническая эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	29.03–25.04	1 мес
Клиническая кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	29.03–25.04	1 мес
Неврология	РГМУ, кафедра неврологии и нейрохирургии, Москва	Неврологи	28.03–06.05	1,5 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	23.03–19.04	1 мес
Оториноларингология	РГМУ, кафедра оториноларингологии, Москва	Оториноларингологи	04.04–13.05	1, 5 мес
Поражение почек в акушерской практике	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи лечебных специальностей	22.03–18.04	1 мес
Пульмонология	РГМУ, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	04.04–13.05	1,5 мес
Психотерапия	РГМУ, кафедра психотерапии, Москва	Психотерапевты	11.04–10.05	1 мес
Ультразвуковая диагностика в урологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра урологии лечебного факультета, Москва	Врачи лечебных специальностей	23.03–19.04	1 мес
Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.04–27.05	1 мес
Эндокринология	РГМУ, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	04.04–15.04	0,5 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра диетологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	28.03–23.04	1 мес

URIAGE

EAU THERMALE

ГАММА СПЕЦИФИЧЕСКИХ
АДАПТИРОВАННЫХ СРЕДСТВ

СРЕДСТВА ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

МЯГКИЙ УХОД
ЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ
СЛИЗИСТЫМИ ИНТИМНЫМИ ЗОНАМИ

ЖИН-ФИ

Освежающий гель

Ежедневная свежесть
и комфорт

Физиологический PH 5,5

ЖИН-8

Успокаивающий гель

Мягкий успокаивающий
уход при раздражении

PH 8

&



URIAGE

EAU THERMALE

Source de Soins

Дерматологические
лаборатории Урьяж – Франция
Официальный дистрибьютор в России:
ООО «А-ФАРМ»
тел.: (495) 721-3665, факс: (495) 721-3667
www.afarm.ru e-mail: info@afarm.ru

- Без мыла – без парабенов •
- Физиологический pH • Гипоаллергенно •
- Протестировано под контролем гинекологов •

ИЗОПРИНОЗИН

Инозин пранобекс 500 мг

*- в двух действиях,
без антракта!*



- Уникальное двойное действие**
- противовирусное и иммуномодулирующее
- подавляет репликацию различных ДНК и РНК вирусов
 - восстанавливает иммунитет



TEVA

live
your
life

За дополнительной информацией обращаться:

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 1 | Тел. +7.495.6442234 | Факс +7.495.6442235 | www.teva.ru

Группа компаний Teva: ООО «Тева» | ООО «ПЛИВА РУС» | ООО «ратиофарм РУС» | IVAX | PLIVA | ratiopharm