

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 3 2012

Симпозиум



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Андрогены и кардиоваскулярный риск у женщин
- Синдром высокорослости
- Метформин пролонгированного действия
- Женская андрогенная недостаточность
- Эндокринные заболевания у женщин с обычным облысением

Коллоквиум



ГИНЕКОЛОГИЯ

- Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве
- Папилломавирусная инфекция
- Хронический эндометрит
- Терапия бесплодия у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и нормальной массой тела
- Вирусный гепатит С у беременных
- Комбинированная оральная контрацепция

Страничка педиатра

- Нарушения формирования соединительной ткани у детей
- Геморрагическая форма ветряной оспы у детей
- Терапия острых респираторных заболеваний у детей с аллергией

Клинические исследования

- Метаболические средства в комплексной терапии ишемической болезни сердца
- Комбинированная сахароснижающая терапия. Новая фиксированная комбинация гликлазида и метформина
- Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 в клинической практике
- Острые респираторные заболевания и грипп
- Лечение аллергических заболеваний
- Результаты клинического исследования антимикробного растительного препарата

ISSN 1560-5175



9 771560 517000

Подписные индексы по каталогам: «Пресса России» 38300,
«Почта России» 99479

ПОЛИЖИНАКС ПОЛИЖИНАКС ВИРГО

НЕОМИЦИН + ПОЛИМИКСИН В + НИСТАТИН



Местное ЛЕЧЕНИЕ
и ПРОФИЛАКТИКА
неспецифических,
кандидозных
и смешанных
ВУЛЬВОВАГИНИТОВ



БАЛАНС между
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
и БЕРЕЖНЫМ
ОТНОШЕНИЕМ
К ЭКОСИСТЕМЕ
влагалища



ОБЛАДАЕТ ШИРОКИМ
СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ



ОКАЗЫВАЕТ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



НЕ СОДЕРЖИТ ГОРМОНОВ



НЕ ОКАЗЫВАЕТ ПОДАВЛЯЮЩЕГО
ДЕЙСТВИЯ НА ЛАКТОБАЦИЛЛЫ



УЛУЧШАЕТ ТРОФИЧЕСКИЕ
ПРОЦЕССЫ В СЛИЗИСТОЙ
ВЛАГАЛИЩА

Представительство АО "ЛАБОРАТОРИЯ ИННОТЕК
ИНТЕРНАСИОНАЛЬ" (Франция)
тел.: +7 (495) 775 41 12 WWW.INNOTECH.RU



INNOTECH
INTERNATIONAL

The Practitioner Лечащий Врач

№3/19.03.2012

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОРИрина Ахметова, proektiv@osp.ru**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

Владимир Новак

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Дарья Давыдова

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

000 «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

000 «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 № 242

Тираж 50 000 экземпляров.

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». Иллюстрации — Stock.XCHNG.

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги! Дорогие женщины!

Первый весенний выпуск журнала «Лечащий Врач» посвящается нашим женщинам! Не потому, что ведущей темой номера стали разделы «Гинекология» и «Эндокринология», а потому, что в первый месяц весны празднуется так всеми любимым Международным женский день 8 марта! В России этот праздник стал признанием женщины, как символа красоты, духовности, надежности и работоспособности. Пройдут годы, пройдут века, но одно из самых известных изречений Маргарет Тетчер «Если хочешь, чтобы что-то было сказано, — попроси об этом мужчину; если хочешь, чтобы что-то было сделано, — попроси женщину» будет по-прежнему актуально. Дорогие женщины! Желаю вам здоровья, красоты, личного счастья и новых профессиональных достижений! С праздником!



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

Редакционный совет

- А. А. Баранов**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ 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, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ 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, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Г. А. Мельниченко**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- 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, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин**, д. м. н., профессор, Научный центр здоровья детей РАМН, 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. Недогада /Волгоград/**
- Г. А. Новик /С.-Петербург/**
- В. А. Ревякина /Москва/**
- Е. Б. Рудакова /Москва/**
- Т. В. Сологуб /С.-Петербург/**
- А. И. Синопальников /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 2012, № 3

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

Новости

Симпозиум



Коллективум



Страничка педиатра

Клинические исследования

Alma mater

Достижения, события, факты	4
Влияние эндогенных и экзогенных андрогенов на кардиоваскулярный риск у женщин/ С. Ю. Калинин, Л. О. Ворслов, С. С. Апетов	6
Синдром высокорослости: дифференциальная диагностика/ В. В. Смирнов, О. Ф. Выхристюк, А. Е. Гаврилова, Д. Е. Березина	10
Преимущества метформина пролонгированного действия/ Н. А. Петунина, И. А. Кузина	16
Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе/ С. Ю. Калинин, С. С. Апетов, Е. А. Греков, Ю. А. Тишова	20
Лабораторная диагностика основных эндокринных заболеваний у женщин с обычным облысением/ Е. Е. Харитоновна, Л. И. Великанова, Т. Н. Королькова	24
Под стекло/ В помощь практикующему врачу	28
Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями/ А. А. Хрянин, О. У. Стецюк, И. В. Андреева	30
Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз/ Е. Б. Рудакова	38
Хронический эндометрит — проблема и решения/ А. З. Хашукоева, Н. Д. Водяник, С. А. Хлынова, Е. А. Цомаева	42
Эффективность патогенетически обоснованной терапии бесплодия у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и нормальной массой тела/ Е. И. Манухина, М. А. Геворкян, Е. М. Кузнецова	46
Вирусный гепатит С у беременных: современная проблема акушерства/ В. Н. Кузьмин	50
Комбинированная оральная контрацепция/ А. Л. Верткин, М. М. Сонова, А. С. Скотников, А. В. Носова	54
Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния/ А. Г. Калачева, О. А. Громова, Н. В. Керимкулова, А. Н. Галустян, Т. Р. Гришина	59
Геморрагическая форма ветряной оспы у детей и ее исходы по материалам собственных наблюдений, возможности профилактики/ Е. И. Краснова, О. В. Гайнц, Н. И. Гаврилова, И. В. Куимова, А. В. Васюнин	65
Некоторые аспекты терапии острых респираторных заболеваний у детей с аллергией/ Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева, С. В. Зайцева, О. В. Громадина, И. В. Шкляева, О. А. Муртазаева	70
Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца/ М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Б. А. Лемперт, Е. Д. Евтерева	77
Комбинированная сахароснижающая терапия. Применение новой фиксированной комбинации гликлазида и метформина у больных сахарным диабетом 2-го типа/ Н. В. Ворохобина, А. В. Кузнецова, Е. В. Арефьева, Н. Л. Егорова	83
Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 в рутинной клинической практике — оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии/ М. Г. Павлова, А. В. Зилов	87
Острые респираторные заболевания и грипп — методы борьбы/ Р. В. Горенков	92
Повышая доступность качественного и современного лечения аллергических заболеваний/ Н. И. Ильина, К. С. Павлова	97
Результаты клинического исследования антимикробного растительного препарата/ С. А. Вичканова	100
Последипломное образование	104

Терапевтический эффект — баланс между «полезностью» и «токсичностью» лекарственного средства

В Москве прошел Всероссийский интернет-конгресс специалистов по внутренним болезням. В рамках конгресса под руководством Владимира Трофимовича Ивашкина, академика РАМН, профессора, д.м.н., главного гастроэнтеролога Минздравсоцразвития был проведен дискуссионный клуб «Клиническое значение лекарственных взаимодействий — реальность или вымысел?», в работе которого приняли активное участие врачи из многих регионов России. Благодаря новой интерактивной платформе они смогли не только прослушать доклады экспертов онлайн, но и задать вопросы в прямом эфире, обсудить сложные клинические случаи и обменяться мнениями и опытом с коллегами из других городов.

Лекарственное взаимодействие — одна из основных причин неэффективности медикаментозного лечения, развития побочных эффектов, которые поражают почки, легкие, желудочно-кишечный тракт и в первую очередь печень. Частота лекарственных поражений печени составляет от 1:1000 до 1:100000 пациентов, принимающих лекарства в терапевтических дозах. Конечно, эти показатели варьируются в зависимости от конкретного человека, от возраста и генетики больного, количества используемых препаратов, схемы терапии и характера метаболизма медикаментозных препаратов. Так, в настоящее время зарегистрировано более 1000 препаратов, обладающих способностью вызывать поражение печени.

В своем докладе Оксана Михайловна Драпкина, профессор, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова подробно описала роль цитохромов, различных видов универсальных ферментов организма человека в метаболизме лекарств, основная локализация которых находится в печени. Именно клетки печени чаще всего страдают от неблагоприятного лекарственного взаимодействия. Для их сохранения необходим определенный набор условий: здоровые митохондрии, сохранение внутриклеточного ионного гомеостаза, полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды, белково-липидный баланс.

Елена Николаевна Широкова, д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова выделила основные методы терапии лекарственного поражения печени, которые включают в себя в первую очередь немедленную отмену препарата, глюкокортикоиды при наличии гиперчувствительности, урсодезоксихолевую кислоту при длительном холестазае, эссенциальные фосфолипиды, оказывающие антиоксидантное, метаболическое действие.

Антон Вячеславович Наумов, д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ разобрал несколько случаев лекарственного взаимодействия в рутинной практике, отметив, что зачастую оно традиционно игнорируется, что резко снижает как качество, так и продолжительность жизни пациентов. Большую обеспокоенность вызывает проблема избыточного назначения лекарственных средств. По статистике, более 90% пациентов получают 5 и более препаратов. На фоне наличия нескольких заболеваний пациенту назначается «большой лекарственный портфель», что в результате приводит к изменению клинической картины заболеваний, снижению эффективности лекарств, парадоксальной фармакодинамике, потере трудоспособности. Для профилактики полипрагмазии рекомендуется назначать низкодозовые комбинации препаратов, исключать назначение «старых» и средств с недоказанной клинической эффективностью, а также тех, которые назначены не по показаниям. Также важно четко соблюдать инструкцию по применению препарата в том, что касается его взаимодействия с другими лекарственными средствами.

В завершение дискуссионной сессии эксперты отметили высокую важность наличия широкого доступа к информации о побочных реакциях лекарственного взаимодействия на всех уровнях здравоохранения: на внутрибольничных, городских и федеральных порталах.

Истечение срока действия патентов на ряд распространенных лекарственных средств выгодно производителям дженериков

Москва, 14 февраля 2012 г. Согласно прогнозам ближайшие годы будут ознаменованы значительным ростом глобального рынка фармацевтических

препаратов-дженериков. Причина этого — истечение срока действия патентов на несколько распространенных лекарственных препаратов, а также усилия ряда государственных структур и медицинских учреждений, направленные на снижение стоимости лекарств. При этом следует ожидать сдвига баланса расходов на здравоохранение и прибыли от продаж с развитых рынков в сторону развивающихся, к числу которых относятся рынки Бразилии, Индии, Китая, России, Турции и Южной Кореи. Это страны имеют огромный, еще не освоенный потенциал.

Новое исследование Frost & Sullivan «Анализ мирового рынка дженериков» показало, что в 2010 г. совокупный доход от реализации лекарственных препаратов составил 123,85 млрд долларов США, а к 2017 г. ожидается, что он достигнет 231 млрд долларов США. Совокупные темпы годового роста (CAGR) будут составлять 9,29% в период 2011–2018 гг. Данное исследование охватывает рынок США, а также стран Европы (Великобритания, Германия, Испания, Италия, Франция) и Азии (Индия, Китай).

«В период между 2010 и 2017 гг. истекает срок действия патентов на несколько распространенных лекарств стоимостью 150 млрд долларов США, что вызовет рост глобального рынка фармацевтических препаратов-дженериков, — отмечает аналитик Frost & Sullivan. — Кроме того, мы наблюдаем тенденцию сдвига в сторону областей с меньшим уровнем конкуренции, но высоким уровнем коммерческой привлекательности, таких как производство сложных дженериков, специальных дженериков и биоаналогов».

Ведущие глобальные производители дженериков активно заключают стратегические союзы с известными фармацевтическими компаниями. Их цель — получить маркетинговые права и исключительные разрешения на производство непатентованных версий таких популярных марок, как, например, LIPITOR, Cozaar и Crestor и другие. Лидеры рынка, такие как Teva, Sandoz и Mylan, уделяют все больше внимания биоаналогам, поскольку работа в этом сегменте обеспечивает конкурентные преимущества и возможность получать огромную прибыль благодаря высокой марже.

Вместе с тем рост рынка дженериков может быть ограничен более строгими государственными мерами в плане регулирования фармацевтической отрасли и ограничения цен. Это может повлечь

снижение маржи для производителей дженериков.

«Распространение хронических заболеваний, появление новых болезней и общее старение населения — вот основные причины, обусловившие все возрастающее давление на государственные структуры в плане ограничения стоимости препаратов и снижения расходов на здравоохранение», — добавляет аналитик Frost & Sullivan.

По мере увеличения конкуренции производителям дженериков придется с большей осторожностью выбирать продуктовые сегменты и время вывода лекарств на рынок.

Федеральное медико-биологическое агентство России и Федеральное агентство по туризму будут сотрудничать в области защиты интересов граждан Российской Федерации — туристов за рубежом

Соглашение подписали руководители ведомств: со стороны ФМБА России — В.В. Уйба, со стороны Ростуризма — А.В. Радьков. Во время пресс-брифинга глава Ростуризма подчеркнул, что соглашение направлено на обеспечение прав и законных интересов российских туристов, пребывающих за рубежом. Соглашение определяет основные направления взаимодействия Ростуризма и ФМБА России, связанные с организацией экстренного вывоза наших туристов самолетами санитарной авиации, порядок информирования ведомств, оперативного реагирования на различные кризисные ситуации.

Не секрет, что на сегодня средств, предусмотренных страховкой, недостаточно, чтобы покрыть расходы на лечение, если во время туристической поездки с россиянами что-то случается. И что делать в таких случаях, было до сих пор не совсем понятно. Руководитель ФМБА России подтвердил это, напомнив, что реанимационному борту агентства приходилось неоднократно вывозить наших туристов из-за рубежа. Теперь взаимодействия по данным вопросам будут урегулированы подписанным соглашением.

Согласно документу, ФМБА России и Ростуризм в течение месяца со дня подписания должны утвердить план мероприятий по созданию системы медицинской эвакуации российских туристов и оказанию им медико-санитарной помо-

щи на территории РФ и за ее пределами с целью спасения жизни и сохранения здоровья.

В пределах своей компетенции ведомства планируют обмениваться правовой, методической, аналитической и справочной документацией.

Также предполагается, что ФМБА России и Федеральное агентство по туризму будут проводить совместные совещания, семинары и мероприятия, направленные на защиту прав и законных интересов граждан Российской Федерации, находящихся за границей и нуждающихся в медицинской помощи.

Ожидается, что этот комплекс мер позволит создать эффективную систему оказания медицинской помощи российским туристам, включая медицинскую эвакуацию. Кроме того, будет сформирован механизм информационного взаимодействия и создан федеральный ресурс по медико-санитарным требованиям в сфере туризма.

Соглашение о сотрудничестве между ФМБА России и Ростуризмом подписано в рамках реализации мероприятий, направленных на спасение жизни и сохранения здоровья граждан Российской Федерации, оказания им медико-санитарной помощи и реализации государственной политики в сфере туризма.

«Инновации ради жизни»

21 февраля в рамках Международного проекта поддержки инновационной фармации и медицины «Форсайт здоровья» состоялся круглый стол «Инновации ради жизни», в котором приняли участие ведущие эксперты в области медицинских инноваций.

Фармацевтический рынок России постоянно развивается. Согласно статистическим данным, приведенным Иваном Герасимовым, менеджером проектов аналитической компании Cegedim Strategic Data, к 2020 году потенциальный объем фармацевтического рынка составит 75 млрд долларов, будет разработано не менее 100 инновационных отечественных лекарственных препаратов и образовано более 800 малых инновационных компаний. Соотношение продаж инновационных лекарственных средств и дженериков составит: 40% (дженерики), 60% (инновационные ЛС). «У России нет другого пути, как всемерно поддерживать курс на инновационное развитие. Мы должны занять достойное место в мировом экономическом пространстве. И у нас

есть для этого неплохие шансы. Тем важнее сейчас всячески поддерживать и пропагандировать те ростки нового, которые появляются на фармацевтическом рынке. Однако при этом важно, чтобы вектор развития лекарственного обеспечения был интегрирован в общую картину дальнейшего развития здравоохранения. И для этого экспертному сообществу необходимо совместными усилиями разработать и представить обществу Дорожную карту системы охраны здоровья населения, которая повысит эффективность принятия решений в отрасли. Площадка «Форсайта здоровья» — это первый шаг на пути консолидации усилий всех экспертов и хорошая платформа для того, чтобы рассказать населению о тех достижениях, которые уже есть в нашем здравоохранении», — прокомментировала представленные данные Лариса Попович, директор института экономики здравоохранения, ВШЭ.

Оценку же последних тенденций в области медицины и фармацевтики дал Дмитрий Кудлай, заместитель генерального директора по маркетингу и продвижению биотехнологических препаратов компании «Фармстандарт»: «Мир вокруг нас меняется, и есть интересные современные тенденции: к нам в проект «Генериум» во Владимирскую область едут работать специалисты биотехнологии из пяти стран, компании бигфармы вступают в ряды Ассоциации российских фармпроизводителей, российские компании в рамках зарубежной деятельности интегрируются со своими с иностранными партнерами. Это время меняет и термины. Термин «импортозамещение» стал звучать совершенно по-новому, так как приход мультифармы в Россию, сотрудничество с компаниями-лидерами нашей страны становится взаимопользующим для партнеров и нужным государству делом».

По мнению участников круглого стола, организация площадок, способствующих обмену опытом между лидерами фармацевтической отрасли, научными организациями, исследователями фармацевтической индустрии, таких как «Форсайт здоровья», является неотъемлемой мерой по развитию российской медицины и фармацевтики. Крайне важно развивать проект, анализируя все существующие на территории России инновации, способствуя донесению информации о них государственным органам здравоохранения, бизнес- и медицинским сообществам, широким слоям общественности и СМИ.

Влияние эндогенных и экзогенных андрогенов на кардиоваскулярный риск у женщин

С. Ю. Калинин, доктор медицинских наук, профессор

Л. О. Ворслов, кандидат медицинских наук, профессор

С. С. Апетов, кандидат медицинских наук, доцент

РУДН, Москва

Ключевые слова: андроген, тестостерон, женщина, репродуктивный возраст, половые гормоны, сердечно-сосудистая система, кардиоваскулярный риск, менопауза, синдром поликистозных яичников, липидный обмен, андрогенный дефицит, заместительная терапия.

В последнее десятилетие изучение роли андрогенов у женщин привлекает все большее внимание исследователей.

До настоящего времени андрогены рассматривались исключительно как «мужские» половые гормоны, однако у женщин андрогены являются предшественниками эстрогенов, а их концентрация в несколько раз превышает концентрацию эстрогенов. Так, среднереферентные уровни тестостерона у здоровых женщин репродуктивного возраста превышают концентрацию эстрадиола в фолликулиновую фазу менструального цикла в 3, а в лютеиновую фазу — в 4 раза. Таким образом, андрогены являются основными половыми гормонами как у мужчин, так и у женщин. Вместе с тем их роль у женщин изучена недостаточно. В настоящее время многочисленные исследования доказали роль андрогенов у женщин в поддержании либидо и ощущения благополучия (англ. general well-being) [1–5]. До настоящего времени остаются нерешенными вопросы о влиянии андрогенов на сердечно-сосудистую систему. Целью данного обзора литературы является оценка влияния андрогенов на кардиоваскулярный риск у женщин. Ниже будет описываться взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и концентрации андрогенов у женщин с транссексуализмом, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), физиологической

менопаузой и андрогендефицитными состояниями, вызванными двусторонней овариэктомией и гипопитуитаризмом.

Продукция андрогенов у женщин в норме и при метаболических нарушениях

Гипоталамус регулирует секрецию андрогенов посредством выработки гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), которые стимулируют выработку гонадотропинов и адренокортикотропного гормона в гипофизе, регулирующих выработку андрогенов у женщин в тека-клетках яичников и сетчатой зоне надпочечников. Главными андрогенами в сыворотке у женщин с нормальным менструальным циклом являются дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон сульфат (ДГЭА-С), андростендион, тестостерон и дигидротестостерон. Андростендион, ДГЭА и ДГЭА-С считаются прогормонами, поскольку лишь конверсия в тестостерон полностью проявляет их андрогенные свойства. ДГЭА производится главным образом в сетчатой зоне надпочечников, а также в яичниках [6]. Андростендион синтезируется в яичниках в больших количествах, чем в надпочечниках. Тестостерон синтезируется следующим образом: 25% синтезируется в яичниках, 25% в надпочечниках, оставшиеся 50% производятся в результате периферической конверсии из предшественников андрогенов, которые вырабатываются

обеими железами [7]. Яичники и надпочечники, которые в сумме синтезируют приблизительно 50% андрогенов, находящихся в плазме у женщин репродуктивного периода, оказывают прямое участие на периферическое преобразование предшественников андрогенов в коже, печени и жировой ткани. В отличие от довольно резкого снижения выработки эстрогенов, что ассоциируется с менопаузой, уровни предшественников андрогенов и тестостерон постепенно уменьшаются с возрастом. Концентрация тестостерона также снижается в постменопаузе, главным образом из-за снижения периферической конверсии. Несмотря на продолжающуюся активность яичников, концентрация тестостерона в постменопаузе намного ниже, чем в пременопаузе [8]. Panzer и соавт. представили информацию о возрастном снижении всех андрогенов в течение жизни: уровни андрогенов снижаются с возрастом, начиная с репродуктивного периода, причем наиболее значительное снижение происходит в период с 20 до 30 лет, а последующее снижение вплоть до последних лет жизни носит менее выраженный характер [9]. Менопаузальный переход характеризуется постепенным снижением числа овуляторных циклов и увеличением уровня гонадотропинов, в частности лютеинизирующего гормона (ЛГ), стимулирующего синтез андрогенов в яичниках. Следует отметить, что с возрастом также снижается чувствительность периферических тканей к инсулину, что приводит к развитию инсулинорезистентности

Контактная информация об авторах для переписки: apetov@rambler.ru

и гиперинсулинемии. Известно, что инсулин повышает чувствительность тека-клеток к ЛГ [10, 11], тем самым способствуя гипертекозу яичников в постменопаузе [12] и гиперсекреции андрогенов. Таким образом, увеличение продукции андрогенов у женщин в перименопаузе, отмеченное рядом авторов [13, 14], а также и при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) может носить вторичный характер и являться патологическим следствием гиперинсулинемии. У женщин без метаболических изменений секреция андрогенов прогрессивно снижается с возрастом, что может приводить к развитию андрогенного дефицита [9, 15, 16].

Андрогены и сердечно-сосудистые заболевания у женщин в различные периоды жизни

Результаты многочисленных исследований о влиянии андрогенов на сердечно-сосудистый риск у женщин противоречивы. Все исследования, проведенные на эту тему, можно разделить на две группы: работы, посвященные как влиянию эндогенных андрогенов, так и андрогенотерапии на кардиоваскулярную патологию.

Наиболее часто влияние андрогенов на кардиоваскулярный риск у исследователей ассоциируется с клинической моделью гиперандрогении при СПКЯ. У женщин с СПКЯ отмечено повышение уровня эндотелина-1, маркера вазопатии, свободного тестостерона и инсулина. Назначение метформина, повышающего чувствительность периферических тканей к инсулину, в течение 6 месяцев способствовало значительному снижению уровней эндотелина-1, уменьшению гиперандрогении и гиперинсулинемии, а также улучшению утилизации глюкозы [17]. Метаанализ рандомизированных клинических исследований также показал, что терапия метформинем у пациенток с СПКЯ приводила к снижению уровня андрогенов [18], что свидетельствует о первичной роли гиперинсулинемии в увеличении секреции андрогенов у женщин.

Толщина intima-media сонных артерий, определяемая с помощью ультразвукографии, — один из наиболее популярных маркеров, используемых исследова-

телями для определения выраженности атеросклероза [19]. Большое число публикаций, сфокусированных на измерении толщины intima-media и определении уровней андрогенов, лишний раз это подтверждает. Bernini и соавт. обследовали 44 пациентки с физиологической менопаузой. Исследовались уровни общего и свободного тестостерона, андростендиона, измерялась толщина intima-media сонных артерий. Была отмечена обратная корреляция между уровнем андрогенов и толщиной intima-media — признаком, наиболее отражающим атеросклеротические изменения сосудов: у женщин с наименьшей толщиной intima-media уровни андрогенов находились в верхней трети нормального диапазона, а с наибольшей — в нижней четверти. На основании проведенного исследования авторы пришли к выводу, что андрогены могут оказывать благоприятное воздействие на стенку сонных артерий у женщин в постменопаузе [20]. К аналогичному выводу в своих исследованиях пришли и другие авторы [21–23].

Нак и соавт. исследовали соотношения уровней общего и биодоступного тестостерона и толщины intima-media брюшного отдела аорты у мужчин и женщин. Если у мужчин прослеживалась четкая обратная корреляция между уровнями общего и свободного тестостерона, то у женщин уровни этих андрогенов положительно коррелировали с аортальным атеросклерозом, но эта корреляция становилась статистически незначимой после учета других факторов сердечно-сосудистого риска [24].

Другим патогенетическим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний являются нарушения липидного обмена. В большом количестве исследований отмечено отрицательное воздействие тестостерона на липидный профиль у женщин. Действительно, во многих исследованиях отмечено, что более высокий уровень общего тестостерона и индекс свободных андрогенов были прямо пропорционально связаны с более высоким общим холестерином, липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридами, с одной стороны, и более низким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — с другой [25–27]. Наиболее четко эта

взаимосвязь прослеживалась у женщин с СПКЯ [28]. Вместе с тем у женщин, получающих заместительную терапию эстрогенами, при добавлении 40 мг тестостерона ундеcanoата ежедневно при достижении супрафизиологических концентраций тестостерона было отмечено значительное снижение общего холестерина и ЛПНП [29]. Khatibi A. и соавт. провели популяционное исследование у 6893 пациенток в возрасте 50–59 лет и отметили, что женщины в постменопаузе с более низким уровнем тестостерона используют лекарства по поводу сердечно-сосудистых проблем и депрессии чаще, чем другие медикаменты [30].

Bell R. и соавт. обследовали 587 женщин в возрасте от 18 до 75 лет, не предъявлявших никаких жалоб. Не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между концентрацией эндогенного тестостерона, его почечниковых предшественников и уровнем ЛПВП, в то время как уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), был обратно пропорционален уровням ЛПНП и триглицеридов [31].

Одним из важных факторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является генетическая предрасположенность. Принимая во внимание, что некоторые исследования у мужчин показали взаимосвязь с генетическими вариантами андрогеновых рецепторов эндотелия и гладкомышечной ткани стенок сосудов и сердечно-сосудистой заболеваемостью, Rexrode K. M. и соавт. обследовали 300 женщин в постменопаузе с сердечно-сосудистыми осложнениями (из них 158 перенесли инфаркт миокарда и 142 — ишемический инсульт). Изучались 6 гаплотипов полиморфизма нуклеотидов (rs962458, rs6152, rs1204038, rs2361634, rs1337080, rs1337082), таких как цистеин, аденин и гуанин. Не было отмечено никакой закономерности между генетическими вариантами андрогеновых рецепторов и риском сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин [32].

Популяционное исследование, проведенное в Швеции, выявило, что женщины с низким уровнем андрогенов имели более высокую сердечно-сосудистую заболеваемость, в том числе и получавшие заместитель-

ную гормональную терапию (ЗГТ), даже если они и контролировали уровни липидов. При этом анализ, проведенный методом логистической регрессии, показал, что концентрация общего тестостерона была прямо пропорциональна ЛПВП и ЛПНП у всех женщин, в то время как уровень андростендиона положительно ассоциировался с ЛПВП и отрицательно с триглицеридами [33]. Интересно, что уровни ДГЭА-С, общего и свободного тестостерона и индекс свободных андрогенов обратно пропорционально коррелируют не только с индексом массы тела, но и с соотношением окружности талии к окружности бедер у женщин [19, 20], однако в женской популяции эта закономерность была менее выражена, чем у мужчин [19].

Важным фактором в развитии серьезных сердечно-сосудистых осложнений является ангиоспазм. Worboys S. и соавт. исследовали эффекты парентеральной терапии тестостероном у женщин, получающих ЗГТ. Было обследовано 33 женщины в постменопаузе, получающих ЗГТ, длительностью более 6 месяцев в сочетании имплантами с тестостероном (50 мг). Контрольную группу составили 15 женщин, не получающих никакой терапии. При помощи ультразвукового исследования определяли диаметр плечевой артерии, реактивную гиперемия (эндотелий-зависимая вазодилатация) и действие нитроглицерина (эндотелий-независимая вазодилатация). В основной группе отмечали повышение уровней тестостерона, что ассоциировалось с увеличением на 42% эндотелий-зависимой вазодилатации. В контрольной группе не было отмечено никаких изменений. Похожие данные были получены в отношении эндотелий-независимой вазодилатации. Авторы пришли к выводу, что парентеральная терапия тестостероном у женщин в постменопаузе, длительно получающих ЗГТ, улучшает как эндотелий-зависимую, так и эндотелий-независимую вазодилатацию плечевой артерии [34].

Также вызывают интерес результаты исследований, проведенных у женщин, получающих терапию андрогенами. Googen L. и соавт. провели обзор литературы по эффектам терапии 712 женщин-трансгендеров супра-

физиологическими дозами тестостерона. Изучив публикации за период с 1975 по 2004 г, авторы пришли к выводу, что терапия тестостероном в высоких дозах приводила к увеличению веса, висцеральной жировой ткани, снижению ЛПВП, повышению эндотелина-1. При этом эластичность сосудов, чувствительность к инсулину, маркеры фибринолиза, фибриноген плазмы оставались без изменений [35].

Miller K. K. и соавт. провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с целью определить эффекты терапии физиологическими дозами трансдермального тестостерона в дозировке 300 мкг на маркеры сердечно-сосудистого риска и инсулинорезистентности у 51 женщины репродуктивного возраста с андрогенным дефицитом, вызванным гипопитуитаризмом. В течение 12 месяцев тошачковый инсулин и индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment — модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) были значительно ниже у получавших тестостерон в сравнении с плацебо. Не было отмечено никаких эффектов, положительных и отрицательных, у получавших тестостерон в отношении лептина, липопротеина А и аполипопротеина А1. Авторы пришли к выводу, что терапия тестостероном в физиологических дозах у женщин с андрогенным дефицитом улучшала показатели чувствительности к инсулину и не повышала маркеры сердечно-сосудистых заболеваний [36].

Другой возможной причиной андрогенного дефицита у женщин является двусторонняя овариоэктомия [9, 37]. Билатеральная овариоэктомия, выполненная в возрасте до 45 лет, значительно повышает риск смертности от инфаркта миокарда [38]. Женщины в пременопаузе имеют более низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с мужчинами того же возраста, и после менопаузы это преимущество исчезает. Дефицит андрогенов у мужчин, как известно, связан с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью, повышенным артериальным давлением, негативным влиянием на липиды и метаболизм глюкозы. У женщин в постменопаузе, особенно после овариоэктомии, возникает дефицит всех половых гормонов, при этом недостаток андрогенов

у них независимо связан с более высоким уровнем атеросклероза [39].

Заключение

Таким образом, влияние андрогенов на сердечно-сосудистый риск в женской популяции до настоящего времени не изучено. В ряде исследований отмечена взаимосвязь между андрогенами и сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако при этом не учитывались сопутствующие метаболические нарушения. У женщин с андрогенным дефицитом и терапией супрафизиологическими дозами тестостерона отмечено повышение риска сердечно-сосудистых осложнений, однако у женщин с нормальными уровнями эндогенных андрогенов, а также у пациенток с андрогенным дефицитом, получающих заместительную терапию тестостероном в физиологических дозах, отмечено положительное влияние андрогенов на сердечно-сосудистую систему. Эти противоречивые данные позволяют считать вопрос о роли андрогенов у женщин в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы в полной мере не изученным, что требует проведения дальнейших исследований, особенно у пациенток, получающих андрогензаместительную терапию. ■

Литература

1. Braunstein G. D., Sundwall D. A., Kate M., Shifren J. L., Buster J. E., Simon J. A., Bachman G., Aguirre O. A., Lucas J. D., Rodenberg C., Buch A., Wats N. B. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: randomized placebo-controlled trial // Arch Intern Med. 2005; 165: 1582–1589.
2. Buster J. E., Kingsberg S. A., Aguirre O., Brown C., Breaux J. G., Buch A., Rodenberg C. A., Wekselman K., Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: A randomized trial // Obstet Gynecol. 2005; 105: 944–952.
3. Davis S. R., Bouchard C., Kroll R., Moufarege A., von Schoultz B. The effect of a testosterone transdermal system on hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women not receiving systemic estrogen therapy, the aphrodite study. 82 nd Annual Meeting of the Endocrine Society; Boston USA 2006.
4. Buster J. E., Kingsberg S. A., Aguirre O., Brown C., Breaux J. G., Buch A., Rodenberg C. A., Wekselman K., Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: A randomized trial // Obstet Gynecol. 2005; 105: 944–952.

5. *Nathorst-Boos J., Floter A., Jarcander-Rolf M.* Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological well-being // *Maturitas*. 2006, vol. 53: 11–18.
6. *Burger H.G.* Androgen production in women // *Fertil Steril*. 2002; 77 (Suppl 4): S3–5.
7. *Balthazart J.* Steroid control and sexual differentiation of brain aromatase // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1997; 61: 323–339.
8. *Fogle R.H., Stanczyk F.Z., Zhang X., Paulson R.J.* Ovarian androgen production in postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3040–3043.
9. *Panzer C., Guay A.* Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women // *J Sex Med*. 2009; 6: 8–18.
10. *Nahum R., Thong K.J., Hillier S.G.* Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro // *Hum. Reprod*. 1995, vol. 10, № 1: 75–81.
11. *Qu J., Wang Y., Wu X., Gao L., Hou L., Erkkola R.* Insulin resistance directly contributes to androgenic potential within ovarian theca cells // *Fertil Steril*. 2009, May; 91 (5): 1990–1997.
12. *Krug E., Berga S.* Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary // *Obst Gyn*. 2002, vol. 99, issue 5, part 2: 893–897.
13. *Morley J.E., Mitchell Perry H.* Androgens and women at the menopause and beyond // *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES In the Public Domain*. 2003, vol. 58 A, № 5, 409–416.
14. *Sowers M.F.R., Zheng Y., McConnel D., Nan B., Karvonen-Gutierrez C.A., Randolph J.F.* Testosterone, sex hormone binding globulin and free androgen index among adult women: chronological and ovarian aging // *Hum Reprod*. 2009; 24 (9): 2276–2285.
15. *Guay A., Munarriz R., Jacobson J., Talakoub L., Traish A., Quirk F., Goldstein I., Spark R.* Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part A. Serum androgen levels in women aged 20–49 years with no complaints of sexual dysfunction, kit // *J Impot Res*. 2004; 16: 112–120.
16. *Bhasin S.* Female androgen deficiency syndrome—an unproven hypothesis // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 4970–4072.
17. *Diamanti-Kandarakis E., Spina G., Kouli Ch., Migdalis I.* Increased endothelin levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy // *Journ Clin Endocr Met*. 2001, vol. 86, № 10: 4666–4673.
18. *Barba M., Schunemann H., Sperati F., Akl E., Mussico F., Guyatt G., Muti P.* The effects of metformin on endogenous androgens and SHBG in women: a systematic review and meta-analysis // *Clin Endocr*. 2009, vol. 70, № 5: 661–670.
19. *Manolagou P., Angelopoulou R., Bakoyiannis Ch., Bastounis E.* The effects of endogenous and exogenous androgens on cardiovascular disease risk factors and progression // *Reprod Biol Endocrinol*. 2009; 7: 44–52.
20. *Bernini G.P., Sgro M., Moretti A., Argenio G.F., Barlaschini C.O., Cristofani R., Salvetti A.* Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women // *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 2008–2012.
21. *Golden S.H., Maguire A., Ding J., Crouse J.R., Cauley J.A., Zaccaro H., Szklo M.* Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort // *Am J Epidemiol*. 2002; 155: 437–445.
22. *Montalcini T., Gorgone G., Gazzaruso C., Sesti G., Perticone F., Pujia A.* Role of endogenous androgens on carotid atherosclerosis in non-obese postmenopausal women // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17: 705–711.
23. *Debing E., Peeters E., Duquet W., Poppe K., Velkieniens B., Brande P. Van de.* Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women undergoing carotid artery endarterectomy // *Eur J Endocrinol*. 2007; 156: 687–693.
24. *Hak A.E., Witteman J.C.M., de Jong F.H., Geerlings M.I., Hofman A., Pols H.A.* Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam Study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 3632–3639.
25. *Mudali S., Dobs A.S., Ding J., Cauley J.A., Szklo M., Golden S.H.* Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 1202–1209.
26. *Lambrinoudaki I., Chrisotoulakos G., Rizos D., Economou E., Argeitis J., Vlachou S., Creatsa M., Kouskouni E., Botsis D.* Endogenous sex hormones and risk factors for atherosclerosis in healthy Greek postmenopausal women // *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 907–916.
27. *Debing E., Peeters E., Duquet W., Poppe K., Velkieniens B., Brande P. van de.* Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women undergoing carotid artery endarterectomy // *Eur J Endocrinol*. 2007; 156: 687–693.
28. *Vrionidou A., Papatheodorou A., Tavridou A., Terzi Th., Loi V., Vatalas I.-A., Batakis N., Phenekos C., Dyonissou-Asteriou A.* Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome // *Obst gyn Surv*. 2006, vol. 61, № 2: 104–106.
29. *Floter A., Nathorst-Boos J., Carlstrom K., von Schoultz B.* Serum lipids in oophorectomized women during estrogen and testosterone replacement therapy // *Maturitas*. 2004; feb 20; 47 (2): 123–129.
30. *Khatibi A., Agardh C.-D., Lidfeldt J., Samsioe G.* Nonhormonal drug use and its relation to androgens in perimenopausal women: a population-based study of Swedish women. The Women's Health in the Lund Area study // *Menopause*. 2009; 16 (2): 315–319.
31. *Bell R.G., Davison S.L., Papalia M.-A., McKenzie D., Davis S.* Endogenous androgen levels and cardiovascular risk profile in women across the adult life span // *Menopause*. 2007, vol. 14, № 4: 630–638.
32. *Rexrode K., Ridker P., Hegener H., Buring J.E., Manson J.A., Zee R. Y.L.* Genetic variation of the androgen receptor and risk of myocardial infarction and ischemic stroke in women // *Stroke*. 2008; 39: 1590–1592.
33. *Khatibi A., Agardh C.-D., Shakir Y.A., Nerbrand C., Nyberg P., Lidfeldt J., Samsioe G.* Could androgen protect middle aged women from cardiovascular events? A population-based study of Swedish women. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) study // *Climacteric*. 2007, vol. 10, № 5: 386–392.
34. *Worboys S., Kostopoulos D., Teede H., McGrath B., Davis S.* Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in postmenopausal women already receiving estrogen // *Journ Clin Endocr Met*. 2001, vol. 86, № 1: 158–161.
35. *Gooren S., Giltay E.* Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to females // *J Sex Med*. 2008, vol. 5, № 4: 765–776.
36. *Miller K.K., Biller B.M.K., Shaub A., Pulaski-liebert K., Braudwin G., Rifai N., Klibanski A.* Effects of testosterone therapy on cardiovascular risk markers in androgen-deficient women with hypopituitarism // *Jour Clin End Met*. 2007, vol. 92, № 7: 2474–2479.
37. *Davison S.L., Bell R., Donath S., Montalto J.G., Davis S.R.* Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy // *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 3847–3853.
38. *Rivera C.M., Grossardt B.R., Rhodes D.J., Brown R.D. Jr., Roger V.L., Melton I. J. 3 rd., Rocca W.A.* Increased of cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy // *Menopause*. 2009; 16 (1): 15–23.
39. *Ling Sh., Komesaroff P.A., Sudhir K.* Cardiovascular physiology of androgens and androgen testosterone therapy in postmenopausal women // *Endocr metab Imm Dis — Drug targerts*. 2009, vol. 9, № 1: 29–37.

Синдром высокорослости: дифференциальная диагностика

В. В. Смирнов, доктор медицинских наук, профессор

О. Ф. Выхристюк, доктор медицинских наук, профессор

А. Е. Гаврилова

Д. Е. Березина

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравоохранения России, Москва

Ключевые слова: синдром высокорослости, рост ребенка, скорость роста, аллометрический темп, непропорциональность роста, оценка роста, половые гормоны, преждевременное половое развитие, генетические факторы, эндокринная патология, генетические синдромы.

Рост — это генетически запрограммированный процесс, который проявляется в увеличении линейных размеров организма и его органов при наличии оптимальных средовых факторов существования. Он носит ступенчатый характер: периоды ускорения сменяются периодами снижения темпов, а скорости линейного и объемного роста всего тела и его частей не совпадают по времени.

При рождении длина тела ребенка колеблется в пределах от 46 до 55 см. После рождения рост неуклонно увеличивается. На первом году жизни прибавка в росте составляет около 25 см, достигая к году в среднем 75 см. За второй год рост увеличивается на 12–13 см. Возраст от 2 лет до начала полового созревания является самым длинным периодом роста ребенка и в наибольшей степени определяет окончательный рост индивидуума. Пубертатный период характеризуется скачком роста (10–15 см в год) и обусловлен влиянием соматотропного гормона гипофиза (СТГ), а также повышением продукции половых гормонов (андрогенов и эстрогенов).

Одним из основных проявлений СТГ, его физиологического действия является рост эпифизарного хряща. Действие СТГ на процессы роста осуществляется путем прямого воздействия на зону роста, через увеличенную выработку инсулинового фактора роста-1 (ИФР-1), синтезируемого в печени через местные

ростовые факторы в эпифизарной зоне роста.

Половые стероиды оказывают непосредственное воздействие на ростовые зоны. Кроме того, они способствуют повышению амплитуды секреции СТГ.

Рост ребенка подчиняется определенным законам [1]:

Закон неуклонного торможения энергии роста. Наиболее высока скорость роста с 8-й по 25-ю неделю внутриутробного периода. С 34-й недели гестационного периода происходит замедление роста на фоне существенных нарастаний массы тела. К рождению ребенка малые прибавки в длине и массе его тела объясняют феноменом «объемного торможения» вследствие ограниченного объема полости матки. Торможение энергии роста хорошо прослеживается в первые два года жизни ребенка. В последующем падение скорости роста носит прерывистый характер.

Закон неравномерности изменений скорости роста. Характеризуется чередованием направлений роста: фазы максимальной интенсивности деления клеток и фазы их дифференцировки не совпадают во времени. Каждая кость в организме человека и весь скелет в целом растут последовательно, сменяя фазы роста в длину и толщину. В периоды снижения скорости роста костной ткани в организме ребенка преобладает прибавка массы тела. Так, с 1-го по 4-й и с 8-го по 10-й годы преобладает нарастание массы тела, а годы с 4-го по 7-й и с 10-го по 12-й у девочек и с 13-го по 16-й у мальчиков характеризуется преобладанием роста длины тела по сравнению с его массой. Окончание роста у деву-

шек приходится на 16–17 лет, а у юношей на 18–19 лет. Неравномерность роста прослеживается в зависимости от времени суток и сезона. Темпы роста выше в ночные часы и летние месяцы.

Закон аллометрического роста. Детям свойствен аллометрический темп роста, то есть непропорциональность роста отдельных частей тела и внутренних органов. Проявлением этого феномена является закон краниокаудального градиента роста: во внутриутробный период, в силу особенностей кровообращения плода, отмечается преимущественный рост частей тела, расположенных ближе к голове и прежде всего самой головы. После рождения, наоборот, наиболее интенсивно растут части тела, расположенные дистально. За период роста ребенка длина нижних конечностей увеличивается в 5 раз, верхних — в 4 раза, туловища — в 3 раза, высота головы — в 2 раза. Благодаря этому у ребенка с возрастом происходят изменения пропорций тела и внешнего облика, которые постепенно приближаются к таковым у взрослого. Так, средняя точка тела от пупка у доношенного новорожденного ребенка смещается. У некоторых людей она может опускаться ниже симфиза, проецируясь на бедро. Соотношение верхнего и нижнего сегментов тела, составляющее на первом году жизни 1,75–1,5, у подростков и взрослых приближается к единице.

После 7 лет начинает сказываться влияние половой принадлежности, а в пубертатном возрасте начинает проявляться тип конституции. При оценке пропорций телосложения необходимо учитывать также наследственные факто-

ры, национальность, расово-этнические особенности ребенка.

Закон половой специфичности роста. Проявляется в том, что мальчики имеют более высокие показатели конечного роста, хотя девочки относительно раньше (на 1–2 года) вступают в период пубертатного «вытяжения». Тем не менее, скорость созревания скелета после 2–3 лет у девочек больше. Это является отражением более быстрого биологического развития девочек, которое прослеживается по всем органам и системам.

Генная и гормональная регуляция роста

Взаимодействие генетических, нейроэндокринных и средовых факторов определяет индивидуальный рост человека. Множество генов ответственны за синтез костных и соединительнотканых белков, костных структур, синтез фактора контроля скорости роста, эпидермального фактора роста, фактора роста нейронов, темпы дифференцировки тканей, изменения активности ферментов, синтез гормонов и чувствительность клеточных рецепторов к гормонам и факторам роста.

Это гомеобокс-гены, локализованные на 7-й и 17-й хромосомах, протоонкогены и антионкогены, гены «переключения», гены апоптоза, гены, контролирующие синтез гормонов и пептидных факторов роста, гены, контролирующие синтез белков, связывающих гормоны, и др.

Генетическая программа роста в постнатальной жизни реализуется не сразу после рождения, а в основном в два периода, когда корреляции между ростом родителей и детей наиболее значимы, — от 2 до 9 лет и от 13 до 18 лет. Наследственные факторы определяют главным образом темпы роста, окончательные размеры тела, его частей, внутренних органов, некоторые конечные особенности телосложения, время и темпы пубертатных изменений. Во внутриутробном периоде большую роль в процессах роста играют плацентарные гормоны беременной. Плацентарный лактоген обладает высокой степенью сходства молекулярной структуры с гормоном роста (ГР) человека и оказывает общее влияние на метаболизм клеток, их митотическую активность. Среди тканевых регуляторов роста ведущую роль отводят инсулину, эпидермальному фактору роста, тироксину.

Гипоталамо-гипофизарная система плода не оказывает существенного

влияния на ростовые процессы. После рождения ведущими факторами, оказывающими влияние на рост является нейроэндокринная регуляция с участием гипоталамо-гипофизарной системы, на которую могут оказывать существенное воздействие питание и патологические факторы.

В первые пять лет жизни ребенка проявляется наибольший ростовой эффект тиреоидных гормонов. В дальнейшем роль тироксина сводится к участию в синтезе инсулиноподобных факторов роста (ИФР-1, ИФР-2), являющихся «посредниками» в реализации действия соматотропного гормона, повышению чувствительности рецепторов к гормону роста [2].

После двух лет усиливается активность передней доли гипофиза, повышается выделение соматотропного гормона, который с 5 лет становится определяющим в стимуляции хондрогенеза и линейного роста кости. Доказано, что ГР синтезируется не только в передней доле гипофиза, но и в Т-лимфоцитах.

Гормон роста производит два различных воздействия на клетки организма. Первое — непосредственное — действие состоит в том, что в клетках усиливается распад накопленных ранее запасов углеводов и жиров, их мобилизация для нужд энергетического и пластического обмена. Второе — опосредованное — действие осуществляется с участием печени. В ее клетках под воздействием гормона роста вырабатываются вещества-посредники — ИФР, которые уже воздействуют на все клетки тела. Под влиянием ИФР усиливается рост костей, синтез белка и деление клеток. В костной ткани СТГ воздействует на проксимальную область «ростовой зоны», а ИФР-1 на дистальную, более высокодифференцированную.

В пубертатном периоде доминирующее влияние на процессы роста начинают выполнять половые гормоны, которые увеличивают спонтанную и стимулируемую секрецию СТГ. В этом решающую роль играют эстрогены у детей обоего пола. В физиологических дозах эстрогены ускоряют рост в пубертатном периоде, в больших количествах усиливают кальцификацию матрикса, повышают плотность кости, стимулируют активность остеобластов, что приводит к торможению и прекращению линейного роста. Окончательный рост, которого достигает человек, зависит от размеров длинных трубчатых костей (голени и бедра). Андрогены способствуют закрытию эпифизарных

зон роста и, таким образом, прекращают рост.

На скорость роста скелета, процессы ossификации хрящей влияют половые X- и Y-хромосомы. Согласно J. Tanner, Y-хромосома задерживает созревание скелета, обуславливает более позднее наступление пубертатного периода у мальчиков и определяет половые различия конечного роста. Несколько генных локусов X-хромосом девочек контролируют секрецию гормонов роста. Доказательством тому является дополнительная X-хромосома у больных с синдромом Клайнфельтера, обуславливая у них высокий рост, а отсутствие одной X-хромосомы у детей с синдромом Шерешевского–Тернера вызывает низкорослость [3].

Оценка роста ребенка

Индивидуальная оценка физического развития ребенка проводится путем сравнения величин его роста, массы, окружности головы и груди с величинами стандартов для соответствующего возраста и пола.

Оценка роста со стандартами проводится следующими способами:

- 1) по центильным таблицам;
- 2) по сигмальным таблицам;
- 3) по ориентировочным эмпирическим формулам.

Все перечисленные методы используются в мировой практике, однако самое широкое распространение получила оценка по таблицам стандартов центильного типа. В повседневной практике оценка роста по эмпирическим формулам также не потеряла своего значения, особенно при исследовании детей раннего возраста [4].

Нормальный (средний) рост: показатели роста отклоняются от средних величин не более ± 15 и входят в интервал 25–75 центилей. Данный рост наблюдается у 50% здоровых детей данного пола и возраста.

Область величин выше среднего (75–90 центилей) и ниже среднего (10–25 центилей) имеют соответственно 15% детей данного пола и возраста.

Большой рост, макросомия, укладывается в 90–97 центилей.

Очень высокий рост — гигантизм: показатели роста выше 97 центилей.

Расчет среднего ожидаемого окончательного роста

Имеется несколько способов прогнозирования приблизительного окончательного роста детей. Наиболее простой способ используют для расчета оконча-

тельного роста здоровых детей, имеющих «костный» возраст, соответствующий или близкий к «паспортному». Поскольку имеется высокая положительная корреляция между ростом детей и родителей, предложены формулы для расчета роста детей в зависимости от роста родителей.

- Приблизительный окончательный рост мальчика = (рост отца (см) + рост матери (см)/2) + 6,5 см.
- Приблизительный окончательный рост девочки = (рост отца (см) + рост матери (см)/2) – 6,5 см.

Высокорослость диагностируют при превышении длины тела на 2 и более стандартных отклонений (SD) роста для данного пола и хронологического возраста. Высокорослость является меньшей проблемой для ребенка, чем низкорослость, и даже считается преимуществом. Но дети с чрезмерно высоким ростом могут встретиться с социальными и психологическими проблемами. Это неадекватное отношение окружающих к себе, проблемы с выбором профессии. Обычно чрезмерный рост у детей заставляет родителей обращаться к врачу в случаях сопутствующих симптомов в виде утомляемости, частых заболеваний, нарушений осанки, полового развития и др. При их отсутствии ускоренный рост редко является причиной для беспокойства. В то же время известно, что у подростков с высоким ростом в пубертатный период может формироваться функционально неполноценное сердце, что объясняется отставанием структурно-морфологического развития сердечной мышцы от скорости роста костей. Также установлено, что при ускоренных темпах роста тела в длину наблюдается отставание в формировании сосудистой системы, в результате чего создаются предпосылки для нарушения регуляции тонуса сосудов, повышения артериального давления, нарушения адаптации сердца к физической нагрузке [5].

Было доказано, что высокорослость юношей и девушек сочеталась с относительно низким (на кг массы тела) снижением становой мышечной силы. Это связано по всей вероятности с отставанием роста скелетной мускулатуры от темпов роста тела в длину.

Изучение гемодинамических показателей в покое и при выполнении функциональной пробы со стандартной физической нагрузкой позволило отметить у высокорослых юношей и девушек более высокие значения частоты сердечных сокращений в покое, при дозированной физической нагрузке, более

продолжительный восстановительный период, тенденцию к повышению артериального давления по сравнению со средними значениями в популяции. Полученные данные свидетельствуют о менее совершенных механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы, снижении экономичности функционирования системы кровообращения у людей с высоким ростом.

Основные причины высокорослости:

- 1) конституционально-наследственная;
- 2) эндокринные — связаны с избытком СТГ в детском и подростковом возрасте и некоторыми вариантами гипогонадизма у подростков;
- 3) хромосомно-генетические;
- 4) преждевременное половое развитие у детей раннего возраста.

Конституционально-наследственная, или семейная, высокорослость обусловлена генетическими факторами. Она является вариантом нормы и встречается чаще у лиц мужского пола. Семейная высокорослость характеризуется высокими темпами роста, пропорциональным ростом и телосложением, нормальным ростом и массой тела при рождении, костный возраст соответствует хронологическому, умственное развитие в норме.

При лабораторном исследовании у детей с конституциональной высокорослостью уровни базального СТГ, ИФР-1 и ИФР связывающего белка (ИФРСБ-3) в крови — в пределах возрастной нормы. При проведении супрессивного теста — секреция СТГ ингибируется в ответ на введение глюкозы или тиролиберина.

Диагноз не представляет затруднений. О данном виде высокорослости свидетельствует большая длина и масса тела при рождении, ускоренный рост во все возрастные периоды, нормальное физическое и половое созревание, отсутствие каких-либо патологических симптомов центральной нервной системы и желез внутренней секреции, высокий рост родителей или других ближайших родственников. Дифференцировка костей скелета соответствует паспортному возрасту или несколько опережает его. Лечение обычно не требуется.

Высокорослость, связанная с эндокринной патологией **Гипоталамо-гипофизарный гигантизм**

Заболевание возникает при аденоме передней доли гипофиза и связано с избыточной продукцией соматотрофами гормона роста. Основным эффектом ГР у детей и подростков является

стимуляция продольного роста костей: преимущественно это касается длинных трубчатых и в меньшей степени — губчатых (позвонков). Гигантизм развивается у детей с незавершенными процессами окостенения, проявляется чаще в возрасте 9–14 лет и прогрессирует до закрытия зон роста. ГР активирует обмен костной ткани, вызывая усиление остеобразования. Это отмечено у больных акромегалией (избыточная секреция ГР).

При гипоталамо-гипофизарном гигантизме скорость роста ребенка повышена с момента заболевания. У детей и подростков пропорциональная высокорослость может быть основным и единственным обращающим на себя внимание симптомом. Конечный рост у женщин превышает 190 см, у мужчин 200 см. Родители имеют обычно нормальный рост.

Чаще у больных обнаруживают СТГ-секретирующую аденому гипофиза, и только в редких случаях имеется избыточная секреция соматотропина гипофизом или некоторыми опухолями, приводящая к гиперплазии гипофиза. У 40% больных имеется смешанная аденома, секретирующая помимо СТГ пролактин (ПРЛ). Акромегалия или парциальный гигантизм в результате повышенной чувствительности отдельных частей тела к СТГ у детей встречается крайне редко. Однако известны случаи эктопированной секреции соматотропина опухолями легких, желудочно-кишечного тракта, надпочечников, поджелудочной железы. Повышенная секреция гормона роста может провоцироваться интоксикацией, нейроинфекцией, черепно-мозговыми травмами.

Различают две формы гипоталамо-гипофизарных заболеваний, характеризующихся избыточной продукцией соматотропного гормона: гигантизм и акромегалию. Гигантизм характеризуется высокорослостью с пропорциональным увеличением всех частей тела, а акромегалия — непропорциональным увеличением отдельных частей тела на фоне высокого или среднего роста. Развитие гигантизма типично для детей и подростков, не закончивших рост, а акромегалии — для взрослых, у которых происходит преимущественный рост костей лицевого черепа, реже дистальных отделов конечностей.

Основным клиническим симптомом высокорослости является ускорение темпов роста с момента заболевания и высокий рост (SDS — коэффициент стандартного отклонения — составляет +3

и более). Пропорции тела сохранены, но кисти и стопы растут относительно быстрее, огрубляются черты лица, увеличиваются промежутки между зубами, половое развитие задержано. Как правило, имеется повышенная потливость, вторичный деформирующий остеоартроз крупных суставов, артериальная гипертензия, а при сопутствующей гиперпролактинемии — ожирение, гинекомастия и галакторея. Типичны повышенная утомляемость, слабость, головокружения, нарушения зрения (в первую очередь сужение полей зрения), общемозговая симптоматика, обусловленная опухолью.

Гигантизм может сопровождаться гормональными нарушениями. У женщин развивается первичная аменорея, бесплодие, у мужчин — гипогонадизм. Супрагипоталамический тип локализации опухоли при гигантизме может вызывать синдром несахарного диабета, гипо- и гипертиреоз.

Главным лабораторным подтверждением диагноза является повышение уровней СТГ выше 10 нг/мл в нескольких произвольно взятых пробах крови или повышение экскреции СТГ с мочой. При исследовании крови обычно обнаруживают гипергликемию натощак или в ходе пробы на толерантность к углеводам и гиперкальциурию. Уровень пролактина в крови повышен. Дифференциальный диагноз с другими формами высокорослости проводят при помощи одного из самых надежных диагностических тестов — теста угнетения СТГ глюкозой. После подтверждения диагноза обязательная программа обследования включает магнитно-резонансную томографию (МРТ) или КТ (компьютерную томографию) головного мозга. Костный возраст (рентгенограмма кистей рук) отстает от паспортного на 1,5–2,0 SD. Обследование глазного дна выявляет сужение полей зрения и отечность сетчатки.

Лечение зависит от причины гигантизма. Это противоопухолевая, противовоспалительная, рассасывающая терапия. Для снижения секреции гормона роста применяется соматостатин, а половые гормоны — для ускорения закрытия зон роста [6].

Синдром Вермера (множественная эндокринная неоплазия I типа — МЭН-I)

Это генетически детерминированное заболевание, обусловленное мутацией гена супрессии опухолей (11q13). В основе патогенеза лежит гиперплазия или опухолевая трансформация эндокринных желез. Для синдрома Вермера характерно поражение околощитовид-

ных желез, островковых клеток поджелудочной железы, гипофиза, коры надпочечников.

Выделяют наследственные и спорадические формы МЭН-I. Чаще всего клиника проявляется симптомами гиперпаратиреоза, который в большинстве случаев отличается длительным латентным периодом с минимальной клинической симптоматикой. Поражения почек и костей наблюдаются не всегда. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет, но иногда может проявляться и у детей. Если обнаружен гиперпаратиреоз, следует исключить данное заболевание. При установлении диагноза МЭН-I следует обязательно обследовать членов семьи больного.

Опухоли аденогипофиза в половине случаев отличаются достаточно быстрым или умеренным ростом. Обычно эти опухоли не секретируют гормоны. Активно растущие злокачественные опухоли сдавливают и разрушают гипофиз и приводят к гипопитуитаризму. Реже встречаются аденомы, секретирующие пролактин, СТГ или адренкортикотропный гормон (АКТГ). Такие аденомы вызывают, соответственно, галакторею и аменорею, у детей высокорослость или акромегалию у взрослых. Небольшие гормонально-неактивные опухоли обычно выявляются лишь с помощью КТ и МРТ при подозрении на МЭН-I.

Гиперплазия соматотропных клеток или СТГ-секретирующая аденома могут быть вызваны эктопической продукцией соматолиберина опухолями островковых клеток, надпочечников или злокачественными опухолями, происходящими из других клеток системы АПУД.

При подозрении на синдром Вермера следует исследовать уровень кальция, пролактина, глюкозы. Визуализация поджелудочной железы малоинформативна, поскольку не позволяет выявлять опухоли из островковых клеток на ранних стадиях развития. Поэтому показаны гормонально-метаболические исследования, в том числе измерение базального уровня инсулина, глюкагона, панкреатического полипептида, соматостатина и гастринина, а также оценка секреции этих гормонов после приема пищи. Проведение КТ и МРТ обязательно для исключения объемных образований центральной нервной системы [7].

Синдром Карнея

Редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Характеризуется образованием у детей множественных опухолей (СТГ-

секретирующие аденомы гипофиза, миксомы сердца, пигментные опухоли кожи, пигментная узловая гиперплазия надпочечников, фиброаденомы молочных желез, опухоли яичек). Картирован ген PRKAR1-α на 17q24 хромосоме, мутации которого способствуют развитию симптомокомплекса.

Симптомы зависят от размера, подвижности и расположения опухоли. Пятнистая пигментация кожи чаще всего встречается на лице, особенно на губах, веках, конъюнктиве и слизистой оболочке полости рта. Миксома сердца может привести к тромбэмболии, сердечной недостаточности и может проявляться лихорадкой, болью в суставах, одышкой, диастолическим шумом. Миксома может развиваться вне сердца, как правило, на коже и в груди. Клинически эндокринные опухоли могут проявляться в виде расстройств, характерных для синдрома Кушинга.

Гипогонадизм

Другой распространенной причиной высокорослости является гипогонадизм. Дети с гипогонадизмом до 13–14 лет растут, как и их сверстники, только позже, при отсутствии пубертатного «ростового скачка», скорость роста несколько снижается. Но конечный рост у них чаще превышает расчетный генетический рост, так как зоны роста долго остаются открытыми и способностью к линейному росту сохраняется до 20 лет и более. Отсутствие половых гормонов в период пубертата приводит главным образом к росту конечностей, соотношение верхнего и нижнего сегмента тела снижается, формируется евнухоидные пропорции тела. С 13–14 лет намечается отставание костного возраста.

Причиной гипогонадизма могут быть врожденные или приобретенные опухоли ЦНС, гипоталамо-гипофизарных структур, а также врожденные аномалии половой дифференцировки, обусловленные как патологией формирования гонады, так и врожденными дефектами биосинтеза половых стероидов или нарушениями их клеточного метаболизма [7].

Для таких подростков характерны евнухоидные пропорции тела. Высокий рост, относительно длинные конечности, высокая талия, бедра относительно шире пояса верхних конечностей, отложение жира в области сосков, на животе, у гребешков подвздошных костей. Мышцы дряблые, голос высокий детский. Недоразвитие половых органов, слабо выраженные вторичные поло-

вые органы, скудная растительность на лице.

Хромосомно-генетические причины

Синдром Сотоса, или синдром церебрального гигантизма, впервые описан американским педиатром J. Sotos в 1964 г. Частота патологии не установлена. Среди больных преобладают мальчики.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Поскольку большинство описанных случаев носит спорадический характер, ранее многие из них расценивались как пример аутосомно-рецессивного наследования синдрома Сотоса. Однако в настоящее время эти данные рассматриваются в качестве примеров неполной пенетрантности патологического гена, гонадного мозаицизма или генетической гетерогенности болезни. Относительно недавно появились сообщения о возможной локализации гена синдрома Сотоса на коротком плече хромосомы 3, в регионе p21.

Заболевание манифестирует с рождения. Обращают на себя внимание крупные размеры новорожденного ребенка. Средняя длина тела составляет 55 см, масса — 3900 г. В первые 3–4 года жизни отмечается интенсивное увеличение роста. Типичны и черепно-лицевые дисморфии: макродолихоцефалия, выступающие лобные бугры, грубые черты лица с гипертелоризмом, страбизм, антимонголоидный разрез глаз, выступающая нижняя челюсть (прогнатизм), макроглоссия и высокое небо. Костные изменения проявляются следующими особенностями: большие кисти и стопы, кифосколиоз, синдактилия стоп. Со стороны внутренних органов иногда выявляется висцеромегалия. Возможны пороки развития — сердца, почек, центральной нервной системы. В отдельных случаях наблюдаются судороги и нарушение координации. Степень умственной отсталости варьирует, но, как правило, бывает умеренно выраженной.

Рентгенофункциональные методы исследования выявляют опережение костного возраста, неспецифические изменения на ЭКГ, расширение желудочков мозга. Показана магнитно-резонансная томография. При лечении синдрома Сотоса рекомендуется применение сосудистых средств, ноотропов, витаминов.

Синдром Клайнфельтера. Генетическое заболевание, которое встречается у новорожденных мальчиков с частотой от 1:300 до 1:1000. Генетической особенностью этого синдрома является раз-

нообразии цитогенетических вариантов и их сочетаний (мозаицизм). Наиболее типичным вариантом заболевания является дополнительная X-хромосома (47XXY).

Классическими клиническими симптомами синдрома Клайнфельтера является высокий рост, гинекомастия, уменьшение тестикул. К моменту начала пубертата костный возраст соответствует паспортному, но позже дифференциация костей задерживается из-за недостаточной секреции тестостерона. Рост конечностей продолжается до 18–20 лет, что и приводит к высокорослости и формированию евнухоидных пропорций тела (длинные конечности, относительно укороченное туловище, слабое развитие скелетной мускулатуры, отложение подкожно-жировой клетчатки по женскому типу, голос высокий, оволосение лица и подмышек скудные). Нарушение развития яичек выявляется в пубертатном периоде. Тестикулы увеличиваются незначительно (не более 8 мл), имеют плотную консистенцию. Количество клеток Лейдига может быть нормальным, но с возрастом уменьшается. Герминативный эпителий атрофирован, клеток Сертоли мало, это обуславливает формирование в пубертатном периоде гипергонадотропного гипогонадизма. Лишняя X-хромосома обуславливает различные нарушения психики. Больные очень внушаемы, вялы, апатичны, безынициативны, у них часто отмечается умственная отсталость (обычно дебильность). Нередко возникают параноидные, галлюцинаторно-параноидные, депрессивные психозы и навязчивые состояния, иногда наблюдаются антисоциальное поведение и алкоголизм.

Единственным методом лечения является назначение заместительной терапии препаратами тестостерона. Данная терапия у таких пациентов проводится пожизненно. Начинать заместительную терапию следует с 13–14 лет, чтобы предотвратить появление симптомов и тяжелых последствий недостатка тестостерона, таких, например, как остеопороз. Гормональная терапия предотвращает развитие евнухоидизма, улучшает адаптацию и повышает интеллект больного. Лечение бесплодия при этом синдроме не разработано.

Синдром Марфана относят к наследственным болезням соединительной ткани (аутосомно-доминантный тип наследования с полной пенетрантностью), когда нарушается синтез коллагена и эластина из-за повреждения гена

FBN1 15-й пары хромосом. Ген FBN1 отвечает за продукцию фибриллина — белка, являющегося важным компонентом соединительной ткани, формирующим ее эластичность и сократимость. Фибриллина много в стенке аорты, связочном аппарате различных органов. При синдроме Марфана чаще всего поражается восходящая часть аорты, что нередко является причиной внезапной смерти взрослых от разрыва аорты, когда они даже не подозревали о своей болезни. Частота встречаемости синдрома Марфана 1:5000–50000 человек.

Внешний вид больных с синдромом Марфана очень характерен: высокий рост с относительно коротким туловищем, длинными паукообразными пальцами (арахнодактилия), «птичье лицо» (большой нос и мало выраженный подбородок), кифосколиоз, переразгибание в суставах, патология опорно-двигательного аппарата, чрезмерная растяжимость кожи. Могут отмечаться различные нарушения зрения (подвывих хрусталика, миопия и сходящееся косоглазие). Нарушения сердечно-сосудистой системы включают поражение клапанного аппарата сердца и аневризму аорты. Из-за высокого роста некоторые становятся спортсменами, что чревато тяжелыми сосудистыми осложнениями.

Для этого синдрома характерен избыточный выброс адреналина, который приводит к постоянному нервному возбуждению и гиперактивности. Она-то часто и выливается в неординарные способности. Поэтому нередко эту болезнь называют «синдромом гениев»; она может протекать как ярко, так и скрыто.

На сегодняшний день установлено два типа синдрома Марфана: с ярко выраженными проявлениями и с симптомами, которые внешне проявляются слабо. Второй случай более опасен, т.к. его сложно диагностировать. Японскими учеными в 2008 г. было установлено, что второй тип этого синдрома развивается из-за аномалии гена TGFBR-2, расположенного в 3-й паре хромосом. Считается, что в его функции также входит сдерживание развития злокачественных опухолей [8].

Гомоцистинурия — наследственное заболевание, связанное с дефицитом фермента, вызванного избыточным содержанием гомоцистеина (промежуточного вещества, образующегося в ходе синтеза аминокислоты цистеина) в крови и наличием гомоцистеина (окисленной формы цистеина) в моче. Встречается с частотой 1:50 000–250 000.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Ген локализован на 21q22.3. Заболевание проявляется не сразу, но имеет прогрессирующий характер. Больные имеют высокий рост и строение, напоминающее синдром Марфана (длинные тонкие конечности, удлинение пальцев кистей и стоп, искривление позвоночника). Для них характерны поражения глаз в виде подвывиха хрусталика. Поражение сердечно-сосудистой системы с развитием тромбоэмболии.

Диагноз подтверждается обнаружением большого количества в крови и моче аминокислоты метионина и вещества гомоцистеина и значительного снижения в крови аминокислоты цистеина. В процессе лечения человек должен придерживаться строгой диеты с низким содержанием метионина.

Болезнь Пайла это семейная множественная метафизарная дисплазия с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характеризуется высокорослостью с рождения, преимущественно за счет непропорционального удлинения нижних конечностей. Типичны ограничение разгибания в локтевых суставах, деформации коленных суставов, сколиоз, мышечная слабость, артралгия, склонность к переломам длинных трубчатых костей. Утолщены позвонки, ребра, кости таза. Резкие изменения имеют место в метафизах плечевых и бедренных костей. У больных своеобразное лицо с широким плоским носом, гипертелоризмом, прогнатией, брахицефалией. Часто наблюдается атрофия зрительного нерва, снижение слуха.

Преждевременное половое развитие у детей раннего возраста

Появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет характеризуется как преждевременное половое развитие (ППР). Эти больные могут быть высокими для своего возраста, но во взрослом состоянии они остаются низкорослыми, так как у них рано закрываются зоны роста и рост прекращается. При ППР пубертат наступает рано, но, как и при естественном течении, происходит ускорение соматического роста. Повышение секреции половых стероидов, главным образом эстрогенов, играет решающую роль в стимуляции СТГ-секреции у детей обоего пола. Эффекты андрогенов опосредованы их периферической конверсией в эстрогены.

Повышение секреции стероидов гонадами может быть связано с поражением в одном из звеньев в системе гипоталамус/гипофиз/гонады/надпочечники. Истинная форма ППР обусловлена импульсной секрецией гипоталамического пульсового генератора — лютеинизирующего рилинг-гормона (ЛГ-РГ), который повышает секрецию гонадотропных гормонов (ГТГ). У подавляющего числа детей с истинным ППР выявляются нарушения ЦНС. Наиболее частыми являются посттравматические, воспалительные или врожденные изменения ЦНС, приводящие к повышению внутричерепного давления. Опухоли и доброкачественные новообразования ЦНС в последнее время стали чаще диагностировать в связи с проведением КТ и МРТ головного мозга. Опухоли ЦНС, сопровождающиеся ППР, чаще локализируются в области заднего гипоталамуса, дна третьего желудочка, серого бугра.

Ложные формы преждевременного полового развития обусловлены преждевременной секрецией половых гормонов половыми железами или надпочечниками. Причинами могут быть гормонально активные опухоли или врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН). К этой группе относятся также опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин: хорион-эпителиомы, гепатомы, тератомы.

Наиболее частой причиной ложного ППР является ВДКН, приводящая к повышению уровня надпочечниковых андрогенов, вследствие ферментативного дефекта синтеза кортизола. Заболевание обусловлено мутациями в генах, кодирующих эти ферменты, — *CY21*, *CY11B1*. Стероидсекретирующие опухоли гонад — редкая причина ППР у детей. У мальчиков среди гормонально активных опухолей чаще встречаются лейдигомы и сертолиома. У девочек — выявляют гранулезоклеточные опухоли яичников.

У детей с ППР скорость роста составляет 10–15 см в год, что типично для пубертатного «ростового скачка». Причем это ускорение предшествует 6–12 месяцам до появления вторичных половых признаков. Одновременно ранняя избыточная секреция половых стероидов способствует преждевременному закрытию зон роста [3].

Итак, при проведении дифференциальной диагностики высокорослости следует учитывать особенности клиники, сроки манифестации, интенсивность и характер прогрессирования

вторичных половых признаков, особенности стероидной секреции. Целью диагностического поиска у пациентов с высокорослостью является прежде всего выявление характера ускорения роста, имеющего либо конституциональную особенность, либо органическую. Знание причины высокорослости в конечном итоге определяет терапевтическую тактику.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на рост родителей и их родственников. Нужно оценить половое развитие по шкале Таннер, обратить внимание на возможность истинной гинекомастии с задержкой пубертата. В плане обследования включить определение костного возраста, компьютерную и магнитно-резонансную томографию ЦНС. Обязательно провести офтальмологическое обследование (осмотр глазного дна), ультразвуковое исследование органов малого таза для оценки гонад. Определение кариотипа показано при подозрении на генетические синдромы, протекающие с высокорослостью. Определенную ценность представляет определение уровня ЛГ и ФСГ, которые резко повышаются при тестикулярной или овариальной недостаточности. Лечение органической высокорослости зависит от причины заболевания. ■

Литература

1. Юрьев В. В., Симаходский А. Ю., Воронович Н. Н., Хомич М. М. Закономерности физического развития детей. 2003.
2. Дедов И. И., Тольяков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М., 1998.
3. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002.
4. Оценка физического роста и развития детей и подростков. Под ред. проф. Филина В. А., доц. Верещагиной Т. Г. 2007 г.
5. Логачева Г. С., Щедрина А. Г. Высокорослость как гигиеническая проблема. Новосибирск: ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава». 2011.
6. Аметов А. С., Доскин Е. В. Акромегалия и гигантизм. 2010.
7. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. 2011.
8. Балаболкин М. И., Клебанов Е. М., Кремлевская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М., 2002.

Преимущества метформина пролонгированного действия

Н. А. Петунина, доктор медицинских наук, профессор
И. А. Кузина

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, инсулин, глюкоза, липидный профиль, анорексигенный эффект, сахароснижающая терапия, онкология, беременность, пролонгированное действие.

Одним из наиболее распространенных заболеваний в современном обществе является сахарный диабет (СД) 2-го типа. Медико-социальная значимость СД определяется неуклонным ростом его распространенности, высоким риском макро- и микрососудистых осложнений, а также влиянием заболевания на качество и продолжительность жизни пациентов.

Ключевым звеном патогенеза СД 2-го типа является инсулинорезистентность (ИР), которая определяется как нарушенный биологический ответ периферических тканей организма на воздействие эндогенного или экзогенного инсулина. На сегодняшний день имеются убедительные данные о генетической детерминированности ИР. Так, у больных СД 2-го типа выявлены точечные мутации в гене рецептора к лептину, в гене субстрата инсулинового рецептора-1 (СИР-1) и PPAR-гамма (peroxisomeproliferator-activatedreceptor-gamma) [1]. Одной из причин вторичной инсулинорезистентности является глюкозотоксичность, т. е. состояние длительной гипергликемии, приводящее к снижению биологического действия инсулина. В современном мире, когда энергопотребление превышает энергозатраты, ИР стала главным фактором, способствующим развитию абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот и, наконец, возникновению СД 2-го типа. Это ведет к увеличению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и преждевременной смертности.

Инсулинорезистентность клинически проявляется потерей чувстви-

тельности к инсулину мышечной, жировой и печеночной тканями. При этом в миоцитах снижается поступление из крови глюкозы и ее утилизация. В адипоцитах развивается резистентность к антилиполитическому действию инсулина, что приводит к накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина. Поступающие в печень СЖК становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Инсулинорезистентность ткани печени проявляется снижением гликогенеза и усилением гликогенолиза и глюконеогенеза, в результате чего развивается гипергликемия [2].

В лечении СД 2-го типа важную роль играет воздействие на ключевое патогенетическое звено в развитии заболевания — ИР. С этой целью уже более 50 лет в медицинской практике применяются бигуаниды. Наиболее безопасным представителем этого класса с точки зрения развития лактат-ацидоза является метформин. На сегодняшний день, согласно Международной диабетической федерации, метформин — препарат первого выбора при впервые выявленном СД 2-го типа. В 2006 году Американская и Европейская ассоциации диабетологов рекомендовали метформин в качестве препарата первой линии совместно с нефармакологическим лечением СД 2-го типа.

Метформин снижает ИР, что происходит путем восстановления нарушенных пострецепторных механизмов действия инсулина (в частности, тирозинкиназы, фосфотирозинфосфатазы). При этом реализуются следующие эффекты: 1) увеличивается поглощение глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками, что опосредуется восстановлением количества и активности глюкозных транс-

портеров GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-4; 2) уменьшается скорость образования глюкозы печенью за счет снижения глюконеогенеза путем ингибирования окисления липидов; 3) повышается утилизация глюкозы слизистой оболочкой кишечника и снижается концентрация глюкозы в системе портальной вены. Благодаря этому уменьшается уровень гликемии натощак, снижается потребность в секретиции инсулина.

Кроме антигипергликемических свойств метформина выявлены и другие его клинические эффекты. В исследовании UKPDS было отмечено снижение риска общей смертности на 36%, риска смерти, связанной с осложнениями СД, на 42%, риска развития осложнений СД на 32% и риска инфаркта миокарда на 39% у пациентов с ожирением, получавших метформин [3].

Метформин благоприятно влияет на липидный профиль. Он значительно снижает в плазме крови уровень триглицеридов и ЛПОНП. Анализ 29 исследований продемонстрировал значительное повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на фоне приема метформина [4]. В исследованиях также удалось продемонстрировать очевидные преимущества препарата в отношении микроальбуминурии у больных сахарным диабетом [5].

Кроме того, метформин повышает фибринолиз путем снижения активности ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП-1) в адипоцитах, миоцитах, эндотелиоцитах, снижает агрегацию тромбоцитов и замедляет дифференцировку моноцитов в макрофаги [6]. На благотворное влияние метформина на фибринолитическую активность крови и сосудистую патологию при СД 2-го типа было обраще-

но особое внимание благодаря анализу данных проспективного исследования UKPDS. Установлено, что у больных СД 2-го типа, получавших монотерапию или комбинированную терапию метформином, имеется уменьшение риска развития сосудистых осложнений по сравнению с больными, получавшими терапию сульфонилмочевинными препаратами или инсулином.

Метформин обладает антиатеросклеротическим действием *in vitro*, воздействуя на ранние стадии развития атеросклероза, нарушая адгезию моноцитов, их трансформацию и способность захватывать липиды. Препарат тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Нормализация цикла сокращения/расслабления артериол, уменьшение проницаемости сосудистой стенки относятся к вазопротективным эффектам метформина [7]. На фоне терапии метформином повышается транспорт глюкозы в эндотелии и гладких мышцах сосудов, а также в мышце сердца. Недавно проведенные исследования показали, что метформин оказывает положительное влияние на окислительный стресс. Согласно последним научным данным, препарат может либо непосредственно перехватывать свободные радикалы, либо опосредованно уменьшать их содержание за счет торможения внутриклеточного формирования супероксидного радикала (O_2^-), основным источником которого является окисление НАДФН-оксидазой.

Метформин обладает анорексигенным эффектом, механизм которого до конца не изучен. Предполагают, что этот эффект связан с влиянием препарата на метаболизм глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), регулирующего пищевое поведение [8]. У больных с ожирением метформин после нагрузки глюкозой вызывал существенное увеличение концентрации ГПП-1 на 30-й и 60-й минутах теста при неизменном базальном уровне пептида. В смешанной плазме и в растворе буфера, содержащем дипептидил-пептидазу-4, метформин ингибировал деградацию ГПП-1. Согласно результатам экспериментальных исследований на животных моделях, анорексигенный эффект метформина, по-видимому, также связан с центральным действием препарата на уровне гипоталамических нейронов [9]. Модулируя экспрессию анорексигенного нейропептида-гамма, метформин способствует снижению массы тела.

В последнее время особое внимание уделяется возможности применения метформина при неалкогольной жировой болезни печени, развитие которой также связано с ИР. В исследовании Chen S.Q. было выявлено уменьшение гепатомегалии, стеатоза и нормализация печеночных ферментов на фоне приема метформина [10].

Метформин используется в качестве одного из основных направлений лечения гормональных нарушений при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Препарат самостоятельно или в комбинации с кломифеном применяется для индукции овуляции у женщин с СПКЯ [11].

В современной литературе появились данные об использовании метформина во время беременности у женщин с СПКЯ. Результаты исследований свидетельствуют о снижении риска потери плода в первом триместре данных женщин при лечении метформином [12]. Несколько когортных исследований с участием женщин с СПКЯ, принимавших метформин на протяжении всей беременности, подтвердили относительную безопасность этого препарата во втором и третьем триместрах беременности [13, 14]. Но следует отметить, что, несмотря на проведенные исследования, в настоящее время в Российской Федерации инструкция по применению метформина содержит информацию о противопоказании назначения препарата во время беременности.

В недавнем исследовании в лабораторных условиях было показано, что метформин подавляет воспалительные реакции, активацию ароматазы и пролиферацию стромальных клеток эндометрия [15].

Метформин оказывает влияние и на секрецию гормонов жировой ткани, участвующих в регуляции энергетического гомеостаза, действия инсулина и метаболизма липидов. Так, по данным последних исследований, метформин непосредственно снижает секрецию лептина, стимулируя р44/р42 митоген-активируемый белок на уровне адипоцита [16]. Исследование, проведенное на пациентах с СД 2-го типа, выявило увеличение концентрации резистина плазмы крови на фоне лечения метформином [17].

За последние десять лет многочисленные исследования установили, что метформин по сравнению с другими сахароснижающими препара-

тами имеет мощные противораковые эффекты, угнетая пролиферацию опухолевых клеток молочной железы, простаты, толстой кишки, эндометрия, яичников [18]. Многие наблюдательные исследования сообщили о снижении частоты онкологических заболеваний у больных СД 2-го типа при приеме стандартных доз метформина (1500 до 2250 мг/сут у взрослых) [19, 20]. Evans и его коллеги [21] сообщили о снижении риска возникновения рака у больных диабетом, получающих метформин (по сравнению с пациентами, не получавшими препарат). Однако необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки влияния метформина на возникновение рецидива рака и выживаемость.

В то время как большинство доказательств, подтверждающих роль метформина в лечении онкологических заболеваний, были получены из ретроспективных исследований, связанных с диабетом, некоторые клинические испытания были проведены на лицах без СД. В недавнем исследовании оценивался химиопрофилактический эффект метформина на ректальные аберрантные очаги крипт (АОК), являющихся эндоскопическими суррогатными маркерами рака прямой кишки. Были рандомизированы 26 человек без СД с АОК, из которых 12 пациентов получали метформин в дозе 250 мг/сутки в течение одного месяца, 14 больных составили группу контроля. В результате в группе пациентов, получавших метформин, среднее число АОК на одного пациента значительно снизилось. В контрольной группе не было никаких существенных изменений в среднем числе АОК на одного пациента. Кроме того, среднее количество малых и диспластических АОК было сокращено вдвое в группе метформина по сравнению с исходным [22]. Промежуточный анализ текущих исследований с участием терапии метформином вновь выявленных больных раком молочной железы показал, что метформин является безопасным, хорошо переносится и обладает положительным влиянием на метаболизм инсулина и апоптоз, препятствуя пролиферации опухолевых клеток [23, 24].

К сожалению, переносимость метформина ограничена побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые, по некоторым данным, развиваются почти у 25% пациентов, что приво-

Таблица

Применение Глюкофажа Лонг у пациентов с непереносимостью обычного метформина в Великобритании (по данным M. D. Feher и соавт.)

Регион Великобритании	Общее количество пациентов	Количество пациентов, переносивших Глюкофаж Лонг		Количество пациентов, не переносивших обычный метформин	
		Абсолютное число	Процентное соотношение	Абсолютное число	Процентное соотношение
Ливерпуль	11	8	73	-	
		3*	27	-	
Остров Уайт**	24	15	62	7	30
Клаттербридж	28	23	82	2	7
		3***	11	-	
Лондон	21	18	86	3	14

* Переносили в дозе < 1,5 г/день; ** 2 пациента потеряны для дальнейшего наблюдения; *** переносили с незначительными симптомами.

дит к прекращению приема препарата 5–10% больных. На сегодняшний день механизм развития побочных эффектов со стороны ЖКТ до сих пор остается неизвестным. Дробление приема и большое количество таблеток могут приводить к снижению комплаентности. Именно недостаточно хорошая переносимость со стороны ЖКТ и необходимость приема более одного раза в сутки приводит к снижению приверженности к терапии метформином у некоторых пациентов.

Создание метформина пролонгированного действия решило эти проблемы. Глюкофаж Лонг — лекарственная форма с замедленной абсорбцией для приема один раз в сутки, что предотвращает появление пиков концентрации метформина в крови. Препарат уже зарегистрирован в РФ, и его преимущества заключаются в удобстве применения (1 раз в сутки), лучшей переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта.

Всасывание метформина из таблеток пролонгированного действия происходит на ограниченном участке верхних отделов пищеварительного тракта, при увеличении концентрации препарата в просвете кишечника выше порогового уровня происходит «насыщение всасывания», а при простом замедлении высвобождения активного вещества из таблетки его всасывание происходит на всем протяжении кишечника. Уникальная гелевая диффузионная система GelShield обеспечивает постепенное и равномерное высвобождение метформина из таблетки Глюкофаж® Лонг.

В табл. представлены результаты двух проспективных и двух ретроспективных исследований переносимости

пролонгированной формы метформина в четырех центрах Великобритании. В исследованиях проводился перевод пациентов с СД 2-го типа, не переносивших обычный метформин, на пролонгированный препарат. Большинство пациентов (62–100%) хорошо перенесли Глюкофаж Лонг [25].

Позднее в рандомизированном двойном слепом в параллельных группах исследовании в Великобритании было показано, что эффективность обычного метформина по сравнению с Глюкофажем Лонг в плане снижения уровня гликозилированного гемоглобина была сходной. В ретроспективном исследовании по типу «случай — контроль», несмотря на отсутствие разницы в частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ между пациентами, принимавшими обычный метформин (11,39%) и Глюкофаж Лонг (11,94%), отмечалось достоверное уменьшение выраженности желудочно-кишечных побочных эффектов у тех больных, которые были переведены с приема обычного метформина на Глюкофаж Лонг. Дальнейшее наблюдение показало повышение приверженности к терапии метформином у пациентов, принимавших его в виде лекарственной формы пролонгированного высвобождения (Глюкофаж Лонг), по сравнению с теми пациентами, которые принимали стандартную форму метформина. В группе пациентов, среди которых наблюдалась плохая приверженность к терапии метформином немедленного высвобождения, было отмечено значительное увеличение приверженности к терапии на фоне назначения Глюкофажа Лонг. Повышение приверженности к терапии, наблюдаемое на фоне изме-

нения лекарственной формы метформина, ассоциировалось с улучшением гликемического контроля, несмотря на назначение препарата в более низких дозировках [26].

Таким образом, метформин продолжает оставаться препаратом первой линии фармакологического вмешательства при СД 2-го типа. Его эффективность и безопасность доказана 50-летним опытом успешного применения в клинической практике, а дополнительные эффекты позволяют снижать риски сердечно-сосудистых осложнений. Новая пролонгированная форма метформина Глюкофаж Лонг позволяет улучшить качество жизни пациентов, избавляя от желудочно-кишечных расстройств, и значительно упрощает схему лечения. ■

Литература

1. Barsh G. S., Farooqi I. S., O'Rahilly S. et al. Genetics of body-weight regulation // *Nature*. 2000. 404: 644–651.
2. Bock G., Chittilapilly E., Basu R. et al. Contribution of hepatic and extrahepatic insulin resistance to the pathogenesis of impaired fasting glucose. Role of increased rates of gluconeogenesis // *Diabetes*. 2007. 56: 1703–1710.
3. Genuth S. The UKPDS and its global impact // *Diabet Med*. 2008. 25: 2: 57–62.
4. Wulffele M. G., Kooy A., de Zeeuw D., Stehouwer C. D., Gansevoort R. T. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J. Intern. Med*. 2004. 256: 1–14.
5. Erdmann E. Microalbuminuria as a marker of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes // *Int. J. Cardio*. 2006. 107: 147–153.
6. Cusi K., Consoli A., De Fronzo R. A. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996. 81: 4059–4067.
7. Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В. Метформин — единственный бигуанид с широким спектром действия, рекомендованный IDF как препарат первого ряда выбора // *Русский медицинский журнал*. 2006. 14: 27: 1991–1996.
8. Mannucci E., Ognibene A., Cremasco F. et al. Effect of metformin on glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and leptin levels in obese nondiabetic subjects // *Diabetes Care*. 2001. 24 (3): 489–494.
9. Chau-Van C., Gamba M., Salvi R. et al. Metformin inhibits adenosine 5'-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide Y expression in cultured

- hypothalamic neurons // *Endocrinology*. 2007. 148 (2): 507–511.
10. *Chen S.Q., Liu Q., Sun H., Tang L., Deng J.C.* Effects of metformin on fatty liver in insulin-resistant rats // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2005. 13 (12): 915–918.
11. *Diamanti-Kandarakis E., Christakou C.D., Kandaraki E., Economou F.N.* Metformin: an old medication of new fation: evolving new molecular mechanism and clinical implications in polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol*. 2010. 162 (2): 193–212.
12. *Glueck C.J., Goldenberg N., Wang P., Loftspring M., Sherman A.* Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy // *Human Reproduction*. 2004. 19: 3: 510–521.
13. *Genazzani A.D., Ricchieri F., Lanzoni C.* Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome // *Womens Health (Lond Engl)*. 2010. 6 (4): 577–593.
14. *Kovo M., Weissman A., Gur D.* et al. Neonatal outcome in polycystic ovarian syndrome patients treated with metformin during pregnancy // *J. Matern. Fetal. Neonat. Med*. 2006. 19: 415–419.
15. *Takemura Y., Osuga Y., Yoshino O.* et al. Metformin suppresses interleukin (IL)-1 beta-induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometrial stromal cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007. 92: 3213–3218.
16. *Klein J., Westphal S., Kraus D., Meier B.* et al. Metformin inhibits leptin secretion via a mitogen-activated protein kinase signalling pathway in brown adipocytes // *Journal of Endocrinology*. 2004. 183: 299–307.
17. *Jung H.S., Youn B.S., Cho Y.M., Yu K.Y.* et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism*. 2005. 54 (3): 314–320.
18. *Dowling R., Goodwin P.J., Stambolic V.* Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment // *BMC Medicine*. 2011. 9: 33.
19. *Decensi A., Puntoni M., Goodwin P., Cazzaniga M., Gennari A.* Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2010. 3: 1451–1461.
20. *Landman G.W., Kleefstra N., van Hateren K.J.* Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16 // *Diabetes Care*. 2010. 33: 322–326.
21. *Evans J.M., Donnelly L.A., Emslie-Smith A.M., Alessi D.R., Morris A.D.* Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients // *BMJ*. 2005. 330: 1304–1305.
22. *Hosono K., Endo H., Takahashi H., Sugiyama M., Sakai E.* et al. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2010. 3: 1077–1083.
23. *Niraula S., Stambolic V., Dowling R.J.O., Ennis M., Chang M.C.* et al. Clinical and biologic effects of metformin in early stage breast cancer // *Cancer Res*. 2010. 70 (24, Suppl): 104s.
24. *Haddad S.M., Dewar J.A., Elseedawy E., Jordan L.B., Purdie C., Bray S.E., Thompson A.M.* Gene Signature of metformin actions on primary breast cancer within a window of opportunity randomized clinical trial // *J. Clin. Oncol*. 2010. 28 (Suppl): 560.
25. *Feyer M.D., Al-Mrayat M., Brake J., Leong K.S.* Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin — results from four UK centres // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis*. 2007. 7: 225–228.
26. *Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R.* Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009. 11: 338–342.



Nycomed: a Takeda Company

ГЛЮКОФАЖ ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

Впервые в России: уникальная форма метформина замедленного высвобождения¹

Однократный приём – эффективный контроль сахарного диабета 2 типа

- ▶ Удобство применения – 1 раз в сутки^{2,5}
- ▶ Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина^{3,4}
- ▶ Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток³
- ▶ Оригинальный препарат метформина



Входит в Перечень ЖНВЛП*

Сокращённая информация по медицинскому применению препарата Глюкофаж® Лонг.
 Регистрационный номер: ПС-000205-10 от 16.03.2010, ПС-000303 от 07.03.2011. Торговое название: Глюкофаж® Лонг. Международное непатентованное название: метформин. Таблетки пролонгированного действия 500, 750 мг. Показания в применении: сахарный диабет 2 типа у взрослых (особенно у больных с ожирением) при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; диабетический кетоацидоз, прекома, кома; нарушение функции почек, острые заболевания, протекающие с риском развития нарушения функции почек; декомпенсация, гипоксия, тяжёлые инфекционные заболевания, острые и хронические заболевания, которые могут привести к дефициту кислородной, сердечно-сосудистой, хирургической операции и терапии, нарушения функции печени, хронический алкоголизм, острое артериальное заболевание; применение в лечении женщин 18 часов до и после бромидной радиоизотопной или рентгенологической исследования с применением контрастного вещества. Беременность, период грудного вскармливания; лактозаза, соблюдение гипохолестеринной диеты, возраст до 18 лет. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу. Побочное действие: возможно нарушение вкуса, лактозаза, желудочно-кишечные нарушения. Способ применения и дозы: таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, во время ужина (1 раз в день). Начальная доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Через каждые 10–15 дней дозу увеличивают до максимальной суточной дозы. Максимальная суточная доза – 3 таблетки Глюкофаж® Лонг по 750 мг 1 раз в день или 4 таблетки по 500 мг 1 раз в день во время ужина. Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Panini WO99/47123. 2. Timmis P, Donath S, Meeker J, Marathe P. Steady state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 3: Biordi L, Bailey GE, Jacobson SA, Hessler CA, Mills DJ. 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. 4. Fujita K, Brang RL, Raz I 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 Obes Metab* 2005; 7: 28–39. 5. Инструкция по применению. *Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.». Информации для специалистов здравоохранения: ООО «Никмед Дистрибушн Сентс», 119040, Москва, ул. Златная, 2, стр. 1, т. (495) 503 5011, ф. (495) 502 1620, www.nycomed.ru, www.glucophage.ru. Дата выхода рекламы: февраль 2012 г.

Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе

С. Ю. Калинин, доктор медицинских наук, профессор

С. С. Апетов, кандидат медицинских наук, доцент

Е. А. Греков

Ю. А. Тишова, кандидат медицинских наук

РУДН, Москва

Ключевые слова: эндокринная система, постменопауза, урогенитальные расстройства, нарушение мочеиспускания, недержание мочи, женщины, половые гормоны, андрогенная недостаточность, дефицит андрогенов, цистоуретральная атрофия.

У мужчин и у женщин по мере старения происходит изменение функциональной активности многих систем организма, среди которых эндокринная система не является исключением. Наиболее значимые изменения касаются снижения секреции половых гормонов — как у мужчин, так и у женщин происходит снижение как эстрогенов, так и андрогенов. С возрастом у женщин происходит значительное снижение всех андрогенов. Так, уровень общего и свободного тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в 45-летнем возрасте составляет в среднем 50%, в 60-летнем — около 30%, в 70-летнем — 10% от уровня этих гормонов у 20-летних женщин [1, 2]. Дефицит андрогенов, которому у женщин практически не уделяется внимания, оказывает негативное влияние на все органы и системы организма, в том числе и на мочеполовую систему. Снижение андрогенов, также как и возрастной дефицит эстрогенов, коррелирует с развитием симптоматики цистоуретральной и вагинальной атрофии.

Рецепторы к андрогенам присутствуют практически во всех органах и тканях в женском организме: центральной нервной системе, коже, костной ткани, сосудах, жировой ткани, в гладкой и поперечно-полосатой мускулатуре (в том числе и в мышцах тазового дна), а также в нижних отделах урогенитального тракта [3].

В последнее десятилетие в научном мире постоянно растет интерес к изучению роли дефицита андрогенов и его коррекции у женщин. Андрогены могут оказывать воздействие на слизистую влагалища как через эстрогенные рецепторы путем ароматизации в эстрогены, так и непосредственно через андрогенные рецепторы, эффективно облегчая симптомы вагинальной атрофии, что было показано в исследовании у женщин, перенесших мастэктомию по поводу рака молочной железы и получавших вагинально крем с тестостероном в сочетании с ингибиторами ароматазы, полностью исключаящими ароматизацию тестостерона в эстрадиол [4].

Ранее нами было продемонстрировано положительное влияние коррекции андрогенного дефицита на нарушения

мочеиспускания у мужчин, у которых классическая терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы, с которой связывали нарушения мочеиспускания, не оказывала эффективного действия [5].

В настоящее время общепринятой считается точка зрения, что причиной развития урогенитальных нарушений в пери- и постменопаузе является прогрессирующий дефицит эстрогенов. Рецепторы к эстрогенам широко представлены в нижних отделах мочеполового тракта. Эстрогены оказывают трофическое действие на эти ткани, главным образом, за счет активации синтеза синтазы оксида азота (NO-синтазы) — основного эндогенного вазодилататора [6].

Несмотря на то, что эстрогензаместительная терапия оказывает выраженное положительное влияние на клинические проявления урогенитальных атрофических изменений, у достаточно большой (30–40%) части таких больных системная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) неэффективна [7, 8], что требует поиска новых методов лечения нарушений мочеиспускания у женщин в постменопаузе, поскольку нарушения мочеиспускания — серьезная клиническая проблема и важная причина, приводящая к потере трудоспособности. При неэффективности системной ЗГТ обычно назначают дополнительную местную терапию эстриолом, основным биологическим эффектом которого является трофическое воздействие на нижние отделы урогенитального тракта, однако даже при таком подходе у значительной части пациенток проблемы сохраняются.

Ряд пилотных и экспериментальных исследований показали эффективность применения андрогенных препаратов — ДГЭА (Прастерон) и тестостерона у постменопаузальных пациенток с сексуальными нарушениями и урогенитальными расстройствами [4, 9–11]. Кроме того, по мнению H. Maia и соавт., терапия тестостероном может быть эффективна для профилактики пролапса гениталий у женщин в постменопаузе за счет увеличения мышечной массы и силы мышц тазового дна и замедления деградации коллагена в связочном аппарате органов малого таза [12].

Учитывая однотипность обусловленных гипогонадизмом нарушений мочеиспусканий у мужчин и женщин и выраженный положительный эффект андрогенотерапии у мужчин на нарушения мочеиспускания [5], мы предположили возможность положительного влияния коррекции андро-

генного дефицита на нарушение мочеиспускания у женщин, у которых недостаточная эффективность лечения нарушений мочеиспускания была связана с недооценкой роли возрастного дефицита андрогенов.

Целью данной работы явилось изучение влияния женского возрастного андрогенного дефицита и андрогенотерапии на нарушение мочеиспускания у женщин.

Материалы и методы

В исследование было включено 26 пациенток в постменопаузе в возрасте 49–67 лет (средний возраст составил $57,2 \pm 2,4$ года) с гормонально и клинически подтвержденным андрогенным дефицитом и нарушением мочеиспускания, в том числе у ряда пациенток на фоне классической системной ЗГТ. У всех пациенток отмечалось провисание мышц спины — ламбрекены Пальковой (разработанный нами клинический признак андрогенного дефицита). Обследование больных включало в себя сбор анамнеза, объективный и гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза и мочевого пузыря, общеклиническое лабораторное обследование, а также гормональное исследование, включающее в себя определение помимо фолликулостимулирующего гормона, общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), также тиреотропного гормона, пролактина — для исключения гипотиреоза и гиперпролактинемии. Гормональное исследование производилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000. Кроме того, определяли уровень гликированного гемоглобина для исключения сахарного диабета, который также может вносить вклад в нарушение мочеиспускания.

Помимо проведения указанных исследований, больные были консультированы урологом для исключения хронического цистита и неврологом для исключения заболеваний центральной и периферической нервной системы, которые также могут приводить к нарушениям мочеиспускания. Все пациентки заполняли дневник мочеиспускания. Тяжесть урогенитальных расстройств оценивали по классификации Балан В. Е., а интенсивность — по шкале D. Barlow [13, 14].

Согласно классификации климактерических расстройств, предложенной В.П. Сметник в 1997 г., урогенитальные расстройства (УГР) относятся к средневременным нарушениям, то есть они развиваются, как правило, спустя 5–7 лет после прекращения менструаций и частота их увеличивается с возрастом. Среди атрофических изменений урогенитального тракта у женщин принято выделять симптомы вагинальной и цистоуретральной атрофии. К симптомам цистоуретральной атрофии относятся частые дневные мочеиспускания (поллакиурия), ночные мочеиспускания (ноктурия), императивные позывы к мочеиспусканию, императивное недержание мочи, стрессовое недержание мочи, смешанное недержание мочи. Вагинальная атрофия проявляется сухостью и зудом во влагалище, опущением стенок влагалища, диспареунией и другими сексуальными нарушениями, однако следует отметить, что у большинства больных цистоуретральные и вагинальные атрофические изменения носят сочетанный характер [7].

Единой международной классификации УГР у женщин в постменопаузе до настоящего времени нет. В нашей стране традиционно используется классификация, предложенная Балан В. Е. [13]. Согласно данной классификации, к легким урогенитальным расстройствам относятся симптомы атрофического вагинита в сочетании с цисталгией, поллакиурией и ноктурией. К УГР средней степени тяжести

относятся те же симптомы в сочетании с недержанием мочи при напряжении. Для тяжелых УГР характерны симптомы вагинальной и цистоуретральной атрофии, стрессового недержания мочи в сочетании с императивными нарушениями мочеиспускания.

Интенсивность урогенитальных расстройств оценивается по шкале D. Barlow [14] от 1 до 5 баллов:

- 1 балл — минимальные нарушения, не влияющие на повседневную жизнь;
- 2 балла — дискомфорт, периодически влияющий на повседневную жизнь;
- 3 балла — умеренные нарушения;
- 4 балла — выраженные нарушения;
- 5 баллов — крайне выраженные нарушения, влияющие на повседневную жизнь.

Следует отметить, что данная оценка носит скорее субъективный характер, так как оценивается самими пациентами.

При сборе анамнеза было установлено, что 11 из 26 пациенток получали системную эстроген-гестагенную терапию в монофазном режиме. Длительность ЗГТ у этих пациенток, в зависимости от сроков наступления менопаузы, составляла 3–8 лет. При этом, несмотря на уменьшение менопаузального индекса Куппермана на фоне такой терапии, дискомфорт в нижних отделах мочеполового тракта и нарушения мочеиспускания (императивные позывы и ноктурия) у них не купировались. Частота ноктурии составляла 2–4 эпизода за ночь и не зависела от возраста больных и длительности постменопаузы. У 1 пациентки в возрасте 58 лет частота ночных эпизодов мочеиспускания достигала 8, делая практически невозможным ночной сон и значительно ухудшая качество жизни. При оценке тяжести урогенитальных расстройств было выявлено, что у 16 пациенток отмечались урогенитальные расстройства легкой степени, у 6 — средней, а у 4 — тяжелой степени. Интенсивность УГР по шкале Barlow составила 1–2 балла у 11 пациенток, 3–4 балла — у 9 и 5 баллов у 6 больных. При проведении общеклинических лабораторных исследований данных за воспалительные изменения в мочевыделительной системе получено не было.

При анализе гормональных показателей было выявлено, что уровни ТТГ и пролактина у обследованных были в пределах референсных значений, концентрация общего тестостерона составляла менее 0,69 нмоль/л, при референсных значениях для данного метода 1,7–3,4 нмоль/л. Концентрации ГСПГ были в пределах референсных значений у 15 женщин, не получавших ЗГТ, составляя $64,3 \pm 2,6$ нмоль/л, в то время как у женщин, получавших ЗГТ, концентрации ГСПГ составляли $124,0 \pm 6,7$ нмоль/л, превышая верхнюю границу референсных значений 18–114 нмоль/л. Всем пациентам был назначен тестостерон ундеканат перорально в дозе 40 мг в сутки в непрерывном режиме. Контрольное обследование производилось через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Результаты терапии представлены в табл. 1 и 2.

На фоне проводимой терапии в течение 3 месяцев 24 из 26 пациенток отметили улучшение симптомов нарушения мочеиспускания, что проявилось в виде уменьшения эпизодов ночных мочеиспусканий до 1–2, а также в виде уменьшения дневных императивных позывов. При этом у 12 пациенток эпизоды ноктурии полностью купировались. У 2 пациенток не было отмечено никаких изменений в динамике. У пациенток со стрессовым недержанием мочи также не было отмечено клинически значимого улучшения. При

Таблица 1

Тяжесть урогенитальных расстройств на фоне терапии тестостероном			
Тяжесть симптомов	До лечения (кол-во больных)	3 месяца терапии (кол-во больных)	6 месяцев терапии (кол-во больных)
Слабые	16	8	5
Средней тяжести	6	4	4
Тяжелые	4	–	–

Таблица 2

Выраженность урогенитальных симптомов по Varlow			
Выраженность, баллы	До лечения (кол-во больных)	3 месяца терапии (кол-во больных)	6 месяцев терапии (кол-во больных)
1–2	11	6	4
3–4	9	5	4
5	6	–	–

оценке тяжести УГР у 8 пациенток отмечались УГР легкой степени, а у 4 — средней тяжести. Тяжелая степень УГР не определялась ни у одной пациентки. По шкале Varlow у 6 пациенток было 1–2 балла, у 5 — 3–4 балла. Пяти баллов, что соответствует максимальной выраженности симптомов, не было ни у одной пациентки. При оценке лабораторных показателей отмечалось повышение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови до $2,5 \pm 0,6$ нмоль/л, при этом значимого снижения ГСПГ не отмечалось ни у одной пациентки.

Через 6 месяцев от начала лечения лишь 2 пациентки по-прежнему предъявляли жалобы на ночные мочеиспускания, при этом частота ночных эпизодов снизилась до 1 за ночь. Пациентки с недержанием мочи при напряжении по-прежнему предъявляли соответствующие жалобы. Существенных изменений гормонального статуса через 6 месяцев терапии отмечено не было.

Обсуждение

Результаты проведенного пилотного исследования наглядно демонстрируют, что нормализация тестостерона у женщин ведет не только к улучшению общего состояния, что было показано в наших предыдущих работах, но и к уменьшению клинических проявлений нарушений мочеиспускания по шкале Varlow.

Механизм действия андрогенов на нижние отделы урогенитального тракта у женщин до настоящего времени окончательно не изучен. В доступной литературе нам не встретились такие исследования у людей. В исследованиях на животных были получены противоречивые данные. Pessina et al. установили, что кровоснабжение влагалища у крыс значительно улучшалось после введения эстрадиола, но не тестостерона, в то время как под действием тестостерона происходило значительное восстановление и миелинизация атрофированных нервных волокон, чего не отмечалось в ответ на введение эстрадиола [15]. В противоположность этому Traish et al. установили, что назначение тестостерона крысам после овариоэктомии приводило к улучшению кровоснабжения влагалища, при этом уровень эстрадиола не увеличивался даже при супрафизиологических концентрациях, что свидетельствовало об отсутствии ароматизации тестостерона и воздействии его непосредственно на андрогенные рецепторы слизистой нижних отделов урогенитального тракта [16].

Одной из ключевых теорий возникновения возрастных нарушений мочеиспускания у мужчин и женщин является

теория ишемической гипоксии, ведущей к снижению резервуарной функции мочевого пузыря [17].

Параллельно с этим существуют клинические исследования, которые указывают на релаксирующее действие тестостерона на кровеносные сосуды у женщин в постменопаузе, при этом показано, что тестостерон может влиять на вазодилатацию как эндотелий-зависимым (опосредованно, через увеличение синтеза/выброса окиси азота), так и эндотелий-независимым путем [18].

Работы на животных также подтверждают, что окись азота препятствует сокращению мочевого пузыря, приводящего к его гиперактивности [19, 20]. Таким образом, нарушение функционирования эндотелия сосудов ведет к возрастным нарушениям мочеиспускания.

В другом исследовании показана роль тестостерона и его метаболитов на поддержание рефлекторных путей тазовой части автономной нервной системы [21], в частности, ответственных за накопление мочи в мочевом пузыре. В этой же работе предполагается прямое влияние тестостерона на экспрессию генов в нейронах. В своей работе Hall и соавт. предположили возможное влияние тестостерона на постсинаптические негеномные рецепторы, подавляющие сокращение детрузора [22].

Таким образом, дефицит тестостерона оказывает влияние на нарушения мочеиспускания через целый ряд патогенетических механизмов, что требует не только проведения дальнейших исследований в этой области, но и определения уровня тестостерона у всех женщин с нарушением мочеиспускания.

Выводы

Применение тестостерона у женщин в постменопаузе может быть эффективным средством терапии ноктурии и гиперактивного мочевого пузыря как на фоне применения системной ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами, так и без нее. У пациенток со стрессовым недержанием мочи терапия андрогенами может незначительно уменьшать частоту эпизодов, но в целом существенно не влияет на проявления этого заболевания. Кроме нормализации функций мочеиспускания, тестостерона ундеканоат положительно влияет на настроение и работоспособность пациенток, значительно улучшая качество жизни. ■

Литература

1. Panzer C., Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women // J Sex Med. 2009, vol. 6, p. 8–18.
2. Davison S. L., Bell R., Donath S., Montalto J. G., Davis S. R. Androgen levels in

- adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy // J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 3847–3853.
3. Davis S. R. Androgen treatment in woman // Medical journal of Australia. 1999, 170: 545–549.
 4. Witherby S. Efficacy and safety of topical testosterone for atrophic vaginitis in breast cancer patients on aromatase inhibitors: a pilot study // Breast Cancer Res Treat. 2007, 106: abstract 6086.
 5. Kalinchenko S., Vishnevskiy E. L., Koval A. N., Mskhalaya G. J., Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: A pilot study // The Aging Male. 2008, vol. 11, Iss. 2: 57–61.
 6. Musicki B., Liu T., Lagoda G. A., Bivalacqua T. J., Strong T. D., Burnett A. L. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures // J Sex Med. 2009, 6, suppl 3: 247–253.
 7. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. Урогенитальные расстройства в постменопаузе и заместительная гормонотерапия // Акушерство, гинекология, репродуктология. 2010, 317, тематический номер, лекция.
 8. Sylvestre C., Buckett' W. Is there a role for androgens in premenopausal women? In: Tularidi T, Gelfand M, editors. Androgens and reproductive aging. London: Taylor & Francis; 2006. p. 93–97.
 9. Melisko M., Rugo H., DeLuca A. A phase II study of vaginal testosterone cream vs Estring for vaginal dryness or decreased libido in woman with early stage breast cancer treated with aromatase inhibitors // Cancer Res. 2009; 69: 5038.
 10. Witherby S., Johnson J., Demers L., Mount Sh., Littenberg B., Maclean Ch. D., Wood M., Muss H. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study // The Oncologist. 2011, 16 (12): 424.
 11. Panjari M., Davis S. R. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence // Maturitas. 2011, Sep 70 (1): 22–25.
 12. Maia H., Casoy J., Valente J. Testosterone replacement therapy in climacteric: benefits beyond sexuality // Gynecol. Endocrin. 2009; vol. 25 (1), 12–20.
 13. Балан В. Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
 14. Barlow D. H., Samsioe G., van Geelen I. M. A study of European women experience of the problems of urogenital aging and its management // Maturitas. 1997, 27 (3): 239–247.
 15. Pessina M. A., Hoyt Jr. R. F., Goldstein I., Traish A. M. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity // Endocrinology. 2006, vol. 147, № 1: 61–69.
 16. Traish A. M., Kim S. W., Stancovic M., Goldstein I., Kim N. N. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina // J Sex Med. 2007; 4: 609–619.
 17. Вишневецкий А. Е. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и обоснование методов их консервативного лечения. Автореф. дис. к.м.н. М., 1998.
 18. Worboys S., Kostopoulos D., Teede H., McGrath B., Davis S. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation in postmenopausal women already receiving estrogen // Journ Clin Endocr Met. 2001, vol. 86, № 1: 158–161.
 19. Mevorach R. A., Bogaert G. A., Kogan B. A. Role of nitric oxide in fetal lower urinary tract function // J Urol. 1994; 152: 510–514.
 20. Persson K., Igawa Y., Mattiasson A., Andersson K. E. Effects of inhibition of the L-arginine/nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro // Br J Pharmacol. 1992; 107: 178–184.
 21. Keast J. R. The autonomic nerve supply of male sex organs — an important target of circulating androgens // Behav Brain Res. 1999, Nov 1; 105 (1): 81–92.
 22. Hall R., Andrews P. L. R., Hoyle C. H. V. Effects of testosterone on neuromuscular transmission in rat isolated urinary bladder // Eur J Pharmacol. 2002, 449: 301–309.



АКТОВЕГИН®

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



Антигипоксикант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).
- Диабетическая полиневропатия.
- Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.
- Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:
 Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. Торговое название – Актовегин. Активное вещество: депротенинизированный гемодериват крови теллят.
Формы выпуска: раствор для инъекций — 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий — 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест — 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках — по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.
 ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усаева, дом 2, стр. 1.
 Телефон: +7 (495) 333 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
 www.nycomed.ru

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.

Лабораторная диагностика основных эндокринных заболеваний у женщин с обычным облысением

Е. Е. Харитоновна

Л. И. Великанова, доктор биологических наук, профессор

Т. Н. Королькова, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: обычное облысение, женщины, эндокринные нарушения, андрогенная алопеция, андрогенетическая алопеция, гормоны, аутоиммунный тиреоидит, гиперкортизолизм, щитовидная железа, лабораторная диагностика, хроматография.

Обычное облысение наблюдается у большинства мужчин (свыше 95%) и многих (от 20% до 90%) женщин тех фенотипов, которые содержат сцепленные с полом гены облысения [1–3]. Некоторые авторы при обычном облысении различают андрогенетическую алопецию, развивающуюся на фоне генетической предрасположенности при нормальном уровне андрогенов в крови, и андрогенную алопецию, обусловленную не только генетической предрасположенностью, но и повышенным содержанием андрогенов в крови и/или повышенной активностью фермента 5-альфа-редуктазы, которая превращает тестостерон в 5-альфа-дигидротестостерон [4–6].

Формирование алопеции на фоне повышения уровня андрогенов сопровождается избыточной их выработкой надпочечниками, яичниками и/или кожей [7, 8]. Вопросы о роли стероидных гормонов и, в частности, андрогенов в патогенезе обычного облысения обсуждаются довольно широко, также как и возможные пусковые механизмы возникновения и развития эндокринных нарушений при данном типе облысения. Согласно наблюдениям многих исследователей, основное место в генезе данного заболевания отводится гормональным нарушениям в организме женщин, в частности

нарушению функции половых желез, системе гипоталамус/гипофиз/надпочечники/яичники [9]. Избыточная продукция андрогенов является одним из распространенных гормональных нарушений у женщин. По данным ряда авторов у 76% женщин с андрогенной алопецией установлено повышение уровня хотя бы одного из андрогенов: уровень тестостерона был повышен у 22% женщин, уровень свободного тестостерона — у 24%, уровень дигидротестостерона — у 24%, уровень дельта-4-андростендиона — у 26%, уровень дегидроэпиандростерон-сульфата — у 13% [10]. Гиперандрогения встречается при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы, акромегалии, гиперпролактинемии, ожирении и др. Определение источника гиперпродукции андрогенов представляется сложной задачей лабораторной диагностики [11–13]. У женщин с андрогенной алопецией повышена чувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к различным физиологическим и стрессовым факторам, что сопровождается увеличением секреции аденокортикотропного гормона и закономерным повышением уровней кортизола, тестостерона и андростендиона [8]. Четкого уровня заболеваемости не зафиксировано у пациентов с обычным облысением. Ряд авторов не находят эндокринных нарушений у большинства пациентов с андрогенетической алопецией, как у мужчин, так и у женщин [4]. Для выяснения роли того или иного фак-

тора в развитии алопеции необходимо углубленное обследование больного с использованием различных лабораторных технологий.

Материалы и методы

Обследовано 45 женщин с обычным облысением в возрасте от 18 лет до 45 лет (средний возраст $30,6 \pm 2,2$ года). Контрольную группу составили 25 здоровых женщин в возрасте $28,2 \pm 6,5$ года, у которых были исключены заболевания щитовидной железы и гипофизарно-надпочечниковой системы. Определяли в крови уровни аденокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, дельта-4-андростендиона, дегидроэпиандростерона-сульфата, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, тестостерона (Т), 5-альфа-дигидротестостерона (ДГТ), свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), инсулина, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (FT-4), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), а также экскрецию с мочой свободного кортизола (UFF) с использованием наборов фирмы DRG Instruments и Siemens. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) определяли в крови уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дегидрокортикостерона, 11-дезоксикортикосте-

Содержание гормонов в крови у женщин с обычным облысением

Показатель	Женщины с алопецией, n = 45	Здоровые женщины, n = 25
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	5,9 ± 0,9	3,6 ± 0,4
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	6,4 ± 0,6	5,2 ± 0,3
Пролактин, мкМЕ/л	281,6 ± 32,2	249,4 ± 27,9
Адренкортикотропный гормон, пг/мл	33,6 ± 4,4*	22,0 ± 1,5
Тестостерон, нмоль/л	1,5 ± 0,3*	2,1 ± 0,1
5-альфа-дигидротестостерон, пг/мл	434,1 ± 63,7**	205,3 ± 16,1
Индекс дигидротестостерон/тестостерон	736,6 ± 49,6**	135,5 ± 23,6
Свободный тестостерон, пг/мл	1,8 ± 0,4	1,4 ± 0,2
17-гидроксипрогестерон, нг/мл	1,3 ± 0,2*	0,6 ± 0,1
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкг/мл	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,1
Дельта-4-андростендион, нг/мл	2,6 ± 0,2**	2,1 ± 0,1
Кортизол, нмоль/л	431,5 ± 26,2	353,2 ± 12,4
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	56,5 ± 5,9*	77,1 ± 4,5
Инсулин, мкМЕ/мл	11,9 ± 1,1*	7,5 ± 0,7
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	3,0 ± 0,3**	1,5 ± 0,2
Свободный тироксин, пмоль/л	13,6 ± 0,3*	15,2 ± 0,6
Антитела к тиреоглобулину, МЕ/мл	211,3 ± 142,9	13,1 ± 2,7
Антитела к тиреоидной пероксидазе, МЕ/мл	72,5 ± 39,4	12,4 ± 2,6
Экскреция свободного кортизола (UFF), мкг/24 час	61,8 ± 9,9	51,8 ± 3,8

*p < 0,05; **p < 0,01 — достоверные различия в сравнении с контрольной группой здоровых женщин.

рона (DOC), 11-дезоксикортизола (S). Проводили пробы с дексаметазоном и синтетическим аналогом кортикотропина (Синактен депо).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета Statistica for Windows (версия 5.5). Сравнение количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерии Манна–Уитни, корреляции Спирмена). Статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты

У женщин с обычным облысением отмечено увеличение в крови средних уровней ТТГ, АКТГ, ДГТ, дельта-4-андростендиона, кортизола, 17-ОНП и инсулина, уменьшение ГСПГ

и тестостерона в сравнении с контрольной группой (табл.). Основными гормональными нарушениями у женщин с обычным облысением были увеличение (выше референсных показателей у здоровых лиц) ДГТ (26,7%), 17-ОНП (24,4%), ТТГ (22,2%) и дельта-4-андростендиона (22,2%).

Из 45 обследованных женщин с обычным облысением у 10 пациенток (22,2%) не было обнаружено гормональных нарушений, что подтверждает литературные данные о возможном развитии алопеции без изменения функционального состояния гипоталамо-надпочечниковой системы и щитовидной железы.

Повышение уровня ДГТ до $434,1 \pm 63,7$ пг/мл ($p < 0,01$) и отношения ДГТ/Т до $736,6 \pm 49,6$ ($p < 0,01$), снижение уровня тестостерона до $1,5 \pm$

$0,3$ нмоль/л ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой указывают на увеличение активности 5-альфа-редуктазы у женщин с обычным облысением (табл.).

У 10 женщин (22,50%) отмечено увеличение уровней ТТГ ($4,2 \pm 0,7$ мкЕД/мл, $p < 0,01$), АТ к ТГ ($483,3 \pm 226,3$ МЕ/мл, $p < 0,05$) и АТ к ТПО ($77,7 \pm 42,9$ МЕ/мл, $p < 0,05$), снижение свободного тироксина ($13,1 \pm 0,3$ пмоль/л, $p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой. У 6 женщин с обычным облысением и аутоиммунным тиреодитом по данным УЗИ щитовидной железы были увеличены АТ к ТГ ($198,7 \pm 114,9$ МЕ/мл, $p < 0,05$) и АТ к ТПО ($412,3 \pm 166,3$ МЕ/мл, $p < 0,001$), а уровень ТТГ не отличался от соответствующего уровня у здоровых женщин и составил $2,2 \pm 0,4$ мкМЕ/мл

($p > 0,05$). Таким образом, у 35,5% женщин с обычным облысением диагностирован аутоиммунный тиреоидит на основании лабораторных исследований и данных УЗИ щитовидной железы. Полученные результаты указывают на существенную роль аутоиммунных антител в патогенезе формирования алопеции у женщин. У женщин с аутоиммунным тиреоидитом были повышены уровень ДГТ ($370,7 \pm 72,1$ пг/мл, $p < 0,05$) и отношение ДГТ/Т ($535,1 \pm 78,1$, $p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой, что является важным фактором в комплексной терапии лечения алопеции у больных с заболеваниями щитовидной железы.

Снижение ГСПГ и свободного тироксина, положительная корреляционная связь ГСПГ с уровнем свободного тироксина ($p < 0,001$, $r = 0,74$) указывают на патогенетическую связь уровня ГСПГ с уровнем гормонов щитовидной железы у женщин с обычным облысением. Увеличение уровня инсулина также может играть определенную роль в снижении ГСПГ у женщин с обычным облысением.

Гиперкортизолизм установлен у 8 женщин с обычным облысением (17,8%). У данных пациентов отмечено повышение в крови уровня кортизола ($598,9 \pm 22,5$ нмоль/л, $p < 0,01$). По данным ВЭЖХ были увеличены уровни в крови кортизола ($192,3 \pm 22,5$ нг/мл, $p < 0,01$), кортизона ($32,4 \pm 4,4$ нг/мл, $p < 0,01$) и кортикостерона ($13,1 \pm 2,1$ нг/мл, $p < 0,001$). Уровень АКТГ не отличался от группы контроля и составил $25,5 \pm 6,1$ пг/мл ($p > 0,05$). При проведении пробы с 2 мг дексаметазона отмечено снижение в крови уровней кортизола (меньше 30,0 нмоль/л), кортикостерона (меньше 1 нг/мл) и экскреции с мочой UFF (меньше 10 мкг/с), что свидетельствует о функциональном гиперкортизолизме [13].

Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН) с дефектом 21-гидроксилазы диагностирована у 5 женщин с обычным облысением на основании повышения АКТГ ($44,8 \pm 2,1$ пг/мл, $p < 0,05$), базальных уровней в крови 17-ОНП ($4,4 \pm 1,0$ нг/мл, $p < 0,01$) и дельта-4-андростендиона ($3,5 \pm 0,2$ нг/мл, $p < 0,01$), увеличения уровня 17-ОНП при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина до $11,5 \pm 0,7$ нг/мл ($p < 0,01$). Дополнительные критерии неклассической формы ВГКН с дефектом 21-гидроксила-

зы были получены по данным ВЭЖХ в ходе проведения пробы с синтетическим аналогом кортикотропина [14]. Отмечено увеличение в крови базального уровня кортикостерона ($5,9 \pm 1,4$ нг/мл, $p < 0,05$) и снижение индекса кортизол/кортизон ($3,6 \pm 0,2$, $p < 0,05$) в сравнении с соответствующими показателями у здоровых ($2,5 \pm 0,2$ нг/мл и $5,2 \pm 0,2$ соответственно). При проведении пробы с кортикотропином индекс кортизол/кортизон не отличался от его базального уровня.

Таким образом, у женщин с обычным облысением диагностированы аутоиммунный тиреоидит, неклассическая форма ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы, функциональный гиперкортизолизм, установлено увеличение активности 5-альфа-редуктазы, положительная корреляционная связь снижения ГСПГ с уровнем свободного тироксина.

Выводы

1. Увеличение в крови 5-альфа-дигидротестостерона, дельта-4-андростендиона, тиреотропного гормона и 17-гидроксипрогестерона являются основными гормональными нарушениями, вносящими существенный вклад в формирование обычного облысения у женщин.
2. У 35,5% женщин с обычным облысением и аутоиммунным тиреоидитом увеличение тиреотропного гормона, антител к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе сопровождается повышением 5-альфа-дигидротестостерона и индекса дигидротестостерон/тестостерон.
3. Функциональный гиперкортизолизм установлен у 17,8% женщин с обычным облысением на основании увеличения в крови уровней кортизола, кортизона, кортикостерона, экскреции с мочой свободного кортизола и снижения при проведении пробы с дексаметазоном уровня кортизола в крови (меньше 30 нмоль/л) и экскреции свободного кортизола с мочой (меньше 10 мкг/с).
4. Стертая форма ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы установлена у 11,1% женщин с обычным облысением на основании увеличения базальных уровней и при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина уровней 17-гидроксипрогестерона и кортикостерона, снижения индекса кортизол/кортизон в крови. ■

Литература

1. Колужная Л. Д., Михнева Е. Н. Клинические и патогенетические особенности диффузной и андрогенетической алопеции // Вестник дерматологии и венерологии. 2003. № 1. С. 25–27.
2. Norwood, O. T. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia) // Dermatol surg. 2001. V. 27. P. 53–54.
3. Tosti A. Dermatoscopy of hair and scalp disorders with clinical and pathological correlations // J. Invest. Dermatol. 2007. P. 15–16.
4. Guarrera M., Rebora A. Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study // Dermatology. 2005. V. 210. № 1. P. 18–20.
5. Самцов А. В., Божченко А. А. Андрогенетическая алопеция: некоторые аспекты нарушений тканевого метаболизма сально-волосяного аппарата и современные подходы к их коррекции // Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 4. С. 4–8.
6. Amato L. et al. Case study: fibrosing alopecia in a pattern distribution localized on alopecia androgenetica areas and unaffected scalp // Skinmed. 2004. V. 3. № 6. P. 353–355.
7. Ткачев В. П. Метаболические нарушения как причина развития алопеции у женщин // Less nouvelles Estetiques. 2002. V. 6. P. 56–60.
8. Rebora A. Pathogenesis of androgenetic alopecia // J. Am. Acad. Dermatol. 2004. 50. № 5. P. 777–779.
9. Божченко А. А. Практические аспекты физиотерапевтической коррекции поражения сально-волосяного аппарата при андрогенетической алопеции // Искусство профессионалов красоты. 2010. № IV. С. 17–20.
10. Mascarelli P. et al. Androgeni plasmatici in donne affette da alopecia androgenetica // G. Ital. dermatol. e venereol. 1996. № 1. P. 9–14.
11. Великанова Л. И., Серебрякова И. П., Глухов Н. В., Бессонова Е. А. Особенности лабораторной диагностики различных форм вирильного синдрома // Клинико-лабораторный консилиум. 2005. № 8. С. 25–32.
12. Великанова Л. И., Шафигуллина З. Р., Ворохобина Н. В., Бессонова Е. А., Сильницкий П. А. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51. № 6. С. 9–12.
13. Кубачева К. К., Великанова Л. И., Ворохобина Н. В., Шафигуллина З. Р. Функциональный и органический гиперкортицизм у юношей с различным индексом массы тела // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. 2010. № 1. Т. 2. С. 22–27.
14. Великанова Л. И. Способ диагностики стертой формы врожденной гиперплазии коры надпочечников. Приоритет изобретения № 2004127999, 22.09.2004.

Гипогонадизм у мальчиков, современные подходы в лечении

Гипогонадизм — это патологическое состояние, в результате которого в организме мужчины снижается выработка половых гормонов. Гипофункция гонад у мужчин развивается в результате стойкого, часто необратимого, снижения секреции тестостерона.

Общие причины гипогонадизма у детей могут быть:

- 1) первичными (гипергонадотропный гипогонадизм) — снижение функции гонад при внутриутробном или постнатальном поражении;
- 2) вторичным (гипогонадотропным) в результате врожденного или приобретенного поражения гипофиза;
- 3) третичным поражением гипоталамуса.

Гипогонадизм может быть самостоятельным заболеванием (изолированным гипогонадизмом) или являться одним из симптомов в структуре врожденных или приобретенных заболеваний (гипопитуитаризм, гиперпролактинемический гипогонадизм).

Клиника гипогонадизма зависит от возраста и времени начала заболевания. Объем яичек у мальчиков уменьшен, они могут быть расположены в мошонке, но чаще первым симптомом врожденного гипогонадизма является внемошоночное расположение семенников. В пубертатном возрасте не происходит увеличение яичек, вторичные половые признаки отсутствуют или слабо выражены.

Недостаточность андрогенов приводит к постепенному формированию экстрагенитальных симптомов гипогонадизма: евнухоидизма, ожирения, уменьшения костной и мышечной массы, нередко высокорослости. Евнухоидные пропорции тела характеризуются удлинением конечностей при относительно коротком туловище, преобладанием ширины таза над шириной плеч. Типично перераспределение жировой ткани по феминному типу с преимущественным отложением в области бедер, живота, груди (ложная гинекомастия). Экстрагенитальные признаки гипогонадизма обычно начинают формироваться в 9–12 лет и становятся очевидными у подростков старше 13–14 лет, редко в более раннем возрасте. Гипогонадизм дифференцируют с задержкой полового развития (ЗПР), которую определяют как запоздалое (более чем на 2 года по сравнению со средними сроками) темповое половое созревание. ЗПР характеризуется временной, только в периоде полового созревания, недостаточностью андрогенов. Нормальное половое созревание у мальчиков начинается между 9 и 14 годами, в среднем в 11,5–12 лет, первым признаком является увеличение размеров яичек, через 6–12 месяцев начинается рост волос на лобке, а через 12–18 месяцев увеличение полового члена. Также имеет значе-

ние появление третичных половых признаков — мутация голоса, акне, изменение щитовидного хряща, пубертатного ускорения роста, маскулинизация телосложения.

Диагностика нарушения полового развития у мальчиков основывается на следующих положениях:

1. Оценка состояния наружных половых органов, стадии полового развития, телосложения, роста, костного возраста.
2. Исследование содержания гонадотропных и половых гормонов.
3. Проведение функциональных проб для оценки стероидогенеза в гонадах и состояния гипоталамо-гипофизарной системы.
4. Визуализация гонад и внутренних половых органов.
5. Лапароскопия или лапаротомия (диагностические), для исключения гермафродитизма и врожденного крипторхизма.
6. Выполнение цитогенетического исследования с определением кариотипа и полового хроматина. При необходимости проводится молекулярно-генетическое исследование половых хромосом.
7. Для исключения онкологического процесса рекомендована биопсия гонад.
8. У подростков старше 16 лет оценивается спермограмма.

Лечение детей зависит от формы гипогонадизма. При первичном гипергонадотропном гипогонадизме, начиная с 12–13 лет, назначают постоянную заместительную терапию препаратами тестостерона. Больным с третичным гипогонадизмом требуется назначение гонадорелина.

Мальчикам с ЗПР назначают комплексное стимулирующее физическое и половое развитие. Это полноценное питание и курсы витаминов В₁, В₆, Е, ЛФК, закаливание и санаторно-курортное лечение. Подросткам с ожирением — гипокалорийная диета, усиленная физическая нагрузка. Если на фоне проводимой терапии положительной динамики не отмечается, то подросткам старше 14–15 лет назначают гормональную коррекцию хорионического гонадотропина. Критерием эффективности лечения является не только контроль гормонов, но и гармоничное половое созревание ребенка, то есть проявление вторичных и третичных половых признаков, таких как скорость роста, формирование телосложения, которые должны соответствовать средним возрастным показателям у мальчиков-подростков.

Таким образом, большое значение для прогноза развития заболевания имеет раннее установление диагноза гипогонадизма, правильное назначение терапии и своевременная социально-психологическая адаптация будущего мужчины в обществе.

Е. В. Ильина, врач-педиатр, детский эндокринолог



ОАО «Медицина» — первая и единственная российская клиника, аккредитованная по международным стандартам Joint Commission International (JCI)
Узнайте больше на сайте www.medicina.ru
Россия, 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10
Дополнительная информация и запись по телефону: (495) 995-00-33

Лицензия МДКЗ №ЛО-77-01-000555

Современные международные рекомендации по выбору антимикробного препарата для терапии хламидийной инфекции*

<p>Рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний США по лечению заболеваний, передаваемых половым путем (2010 г.) [29]</p>	<p>Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i> (2010 г.) [6]</p>
<p>Лечение хламидийного цервицита у небеременных женщин</p>	
<p>Основные режимы лечения (препараты выбора)</p>	
<p>Азитромицин 1 г внутрь однократно или Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней</p>	
<p>Альтернативные режимы терапии</p>	
<p>Эритромицина основание 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или Эритромицина этилсукцинат 800 мг 4 раза в сутки 7 дней или Левифлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней или Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней</p>	<p>Джозамицин 500–1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или курс лечения другим макролидом в соответствующих дозировках</p>
<p>Лечение хламидийного цервицита у беременных женщин</p>	
<p>Основные режимы лечения (препараты выбора)</p>	
<p>Азитромицин 1 г внутрь однократно или Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки 7 дней</p>	<p>Азитромицин 1 г внутрь однократно</p>
<p>Альтернативные режимы терапии</p>	
<p>Эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней или Эритромицин по 250 мг 4 раза в сутки внутрь 14 дней или Эритромицина этилсукцинат по 800 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней или Эритромицина этилсукцинат по 400 мг 4 раза в сутки внутрь 14 дней</p>	<p>Амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней Эритромицин не рекомендуется</p>

* А. А. Хрянин, О. У. Стецюк, И. В. Андреева. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями // *Лечащий Врач*. 2012. № 3.

Таблица

Современные российские рекомендации по выбору antimicrobного препарата для терапии хламидийной инфекции у небеременных пациенток*

Клинические рекомендации Российского общества акушеров и гинекологов, 2009 г. [35]	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. «Хламидийная инфекция» (2010 г.) [10]	Протокол ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция» (2011 г.) [28]
Основные режимы лечения (препараты выбора)		
Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или Доксициклин 100 мг (первый прием 200 мг) внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней или Джозамицин внутрь 1 г однократно, затем по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней	Доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней или Спирамицин 3 млн ЕД внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней	Доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или Азитромицин 1,0 г внутрь однократно
Альтернативные режимы терапии		
Эритромицин внутрь по 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней или Спирамицин внутрь по 3 000 000 ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней или Офлоксацин внутрь по 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней или Рокситромицин внутрь по 150 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней или Ломефлоксацин внутрь по 600 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней или Кларитромицин внутрь по 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней	Офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или Левифлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки 7 дней	Офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней или Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней или Эритромицин 250 мг внутрь 4 раза в сутки 14 дней или Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней

* А. А. Хрянин, О. У. Стецюк, И. В. Андреева. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями // *Лечащий Врач*. 2012. № 3.

Таблица

Современные отечественные рекомендации по выбору antimicrobного препарата для терапии хламидийной инфекции во время беременности*

Клинические рекомендации Российского общества акушеров и гинекологов, 2009 г. [35]	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. «Хламидийная инфекция. Лечение беременных» (2010 г.) [10]	Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии (2010 г.) [36]	Протокол ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция. Лечение урогенитальной хламидийной инфекции в период беременности и лактации» (2011 г.) [28]
<p>Препараты выбора Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7–10 дней Амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7–10 дней Джозамицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки 10 дней</p> <p>Альтернативные препараты Азитромицин 1,0 г внутрь однократно Спирамицин 3 000 000 ЕД внутрь, 3 раза в сутки 10 дней</p>	Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней или Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или Спирамицин 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней или Амоксицилин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней	<p>Препараты выбора Амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней или Джозамицин 750 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней или Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или Эритромицин основание 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней</p> <p>Альтернативные препараты Эритромицин основание 250 мг внутрь 4 раза в сутки 14 дней или Эритромицин этилсукцинат 800 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней или Эритромицин этилсукцинат 400 мг внутрь 4 раза в сутки 14 дней</p>	Азитромицин 1 г внутрь однократно или Амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней

* А. А. Хрянин, О. У. Стецюк, И. В. Андреева. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями // *Лечащий Врач*. 2012. № 3.

Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями

А. А. Хрянин*, доктор медицинских наук, профессор

О. У. Стецюк**, кандидат медицинских наук

И. В. Андреева**, кандидат медицинских наук, доцент

* ГБОУ ВПО НГМУ Минздравсоцразвития России, Новосибирск

** НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития России, Смоленск

Ключевые слова: инфекция, гинекология, акушерство, хламидия, цервицит, трубное бесплодие, беременность, лабораторная диагностика, протокол ведения больных, лечение хламидиоза.

Хотя инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis*, считается наиболее распространенной из всех инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), реальная частота и распространенность данного заболевания остаются неизвестными [1]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно регистрируется почти 100 млн новых случаев *C. trachomatis* [2]. В 2009 г. в Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)) поступили сообщения о 1 244 180 случаях хламидийной инфекции [3], однако реальное количество по меньшей мере в 2 раза больше — около 3 млн случаев, поскольку большинство (70–90%) эпизодов хламидийной инфекции нижних отделов уrogenитального тракта у женщин протекают бессимптомно и поэтому остаются недиагностированными [4–6]. По данным систематического обзора, посвященного изучению инфицирования *C. trachomatis*, распространенность хламидийной инфекции варьировала от 1,7 до 17% [7], а среди молодых женщин, обращавшихся в клинику, занимающиеся лечением ИППП, частота выявления хламидийной инфекции превышала 10% [8]. Как в США, так и в большинстве стран Европы за последние 10 лет отмечается рост частоты хламидийной инфекции [3, 9], однако в ряде европейских государств хламидийная инфекция не относится к заболеваниям, подлежащим регистра-

ции. В Российской Федерации в 2009 г. заболеваемость хламидийной инфекцией составила 80,3 на 100 000 населения [10].

При развитии симптомной уrogenитальной хламидийной инфекции у женщин чаще всего возникает цервицит. В случае бессимптомного течения нелеченная хламидийная инфекция может привести к поражению верхних отделов генитального тракта и возникновению воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Ежегодно в США диагностируется около 750 000 случаев ВЗОМТ [11]. Как клинически диагностированные случаи ВЗОМТ, так и субклинические варианты поражения органов малого таза могут привести к фиброзу, образованию рубцов и нарушению проходимости маточных труб, что нередко является причиной серьезных нарушений репродуктивной функции, включая трубное бесплодие, эктопическую беременность и развитие синдрома хронической тазовой боли [3].

Около 10–15% нелеченных случаев хламидийной инфекции приводят к клинически диагностируемым случаям ВЗОМТ, из которых 15% могут привести к развитию трубного бесплодия [12, 13]. Доля трубного бесплодия среди всех других видов бесплодия варьирует от 10% до 40% [14, 15]. Хламидийная инфекция является лидирующей предотвращаемой причиной трубного бесплодия [14]. Прямые медицинские затраты на хламидийную инфекцию, включая диагностику и лечение бесплодия, вызванного хламидийной инфекцией, составляют 701 млн долларов ежегодно (2010 г.) [3].

Что касается хламидийной инфекции у беременных, то, по данным ВОЗ, частота обнаружения *C. trachomatis* у беременных колеблется в очень широких пределах (от 2% до 37%), в среднем составляя 6–8% и достигая 70% у пациенток с хроническими ВЗОМТ и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом [16–18]. Ежегодно в США у 100 000 беременных женщин диагностируется хламидийная инфекция [19].

Данные о влиянии хламидийной инфекции на течение и исход беременности неоднозначны. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что наличие хламидийной инфекции половых путей у матери может приводить к повышению частоты случаев невынашивания беременности, мертворождения, преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, к развитию эндометрита и сальпингита в послеродовом периоде, а также к рождению детей с низкой массой тела [20–25]. Так, например, в ходе проспективного исследования, выполненного в США, показано, что инфицирование *C. trachomatis* во время беременности приводит к задержке внутриутробного развития плода, а также повышает риск преждевременных родов [23]. В других исследованиях связь хламидийной инфекции с неблагоприятными исходами беременности не была доказана [26].

С другой стороны, не подлежит сомнению, что уrogenитальный хламидиоз у беременных является фактором риска развития хламидийной инфекции у новорожденных. Инфицирование происходит в 23–70% случаев, преимущественно во время родов при про-

хождении плода через инфицированные родовые пути. При этом у 11–50% детей, рожденных женщинами с хламидиозом, в первые две недели жизни развивается конъюнктивит, а у 3–16% на 1–3 месяца жизни хламидийная пневмония [26, 27].

Подходы к диагностике урогенитальной хламидийной инфекции у женщин

Диагноз урогенитальной хламидийной инфекции устанавливается на основании клинической картины заболевания и выявления *C. trachomatis* при проведении лабораторных исследований [28]. Как отмечено выше, наиболее частой клинической формой локализованной хламидийной инфекции у женщин является цервицит [6, 28]. Симптомы заболевания обычно возникают спустя 1–3 недели после инфицирования. Пациентки могут предъявлять жалобы на выделения из половых органов слизисто-гнойного характера, зуд, жжение, дискомфорт в области наружных половых органов, боль в нижней части живота, межменструальные или посткоитальные кровянистые выделения. При гинекологическом обследовании у пациенток с хламидийным цервицитом выявляются гиперемия и отечность в области наружного зева цервикального канала и слизисто-гнойные выделения, нередко — цирциарная эрозия [6, 28]. Но — нельзя не подчеркнуть данный факт еще раз — у большинства пациенток с хламидийным цервицитом отмечается отсутствие субъективных симптомов заболевания [6, 28, 29].

К основным методам лабораторной диагностики хламидийной инфекции относятся:

- молекулярно-биологические методы (методы амплификации нуклеиновых кислот или ПЦР-диагностика);
- культуральное исследование;
- метод прямой иммунофлюоресценции.

Для идентификации *C. trachomatis* рекомендуется использование методов амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР-диагностика) [6, 10, 28, 29]. Поскольку во многих исследованиях было продемонстрировано превосходство методов амплификации нуклеиновых кислот над всеми остальными методиками исследования при урогенитальной хламидийной инфекции, в соответствии с Рекомендациями CDC, Европейским руководством по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*, и Протоколами ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем» только ПЦР-диагностика может быть рекомендо-

вана для обнаружения *C. trachomatis*. Данная методика обладает высокой чувствительностью и специфичностью, при ее проведении возможно использование проб клинического материала, полученных неинвазивным способом, в связи с чем в учреждениях практического здравоохранения следует отдавать предпочтение именно молекулярно-биологическим методам диагностики хламидийной инфекции [28].

В перечне возможных методик также перечислено культуральное исследование, которое позволяет обнаружить жизнеспособные микроорганизмы и является «золотым стандартом» по специфичности, однако вследствие низкой чувствительности (40–60%), значительной трудоемкости, длительности технологического процесса культивирования хламидий, а также высоких требований к условиям получения, доставки и хранения материала и квалификации персонала использование его в рутинной практике имеет существенные ограничения и может проводиться лишь в единичных лабораториях на территории РФ [28].

Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с моноклональными антителами отличается высокой степенью субъективной оценки результатов и низкой воспроизводимостью. Чувствительность и специфичность данного метода составляет не более 60–80%, что зависит от качества получения материала для исследования и квалификации персонала лаборатории [10, 28].

Иммуноферментный анализ (ИФА) не является высокоспецифичным методом диагностики *C. trachomatis*. Это исследование характеризуется невысокой стоимостью, однако нередко ложноположительные результаты. ИФА не рекомендован современными руководствами (Рекомендациями CDC, Европейским руководством по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*, Протоколами ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем» и Рекомендациями Российского общества дерматовенерологов) для использования в диагностике урогенитальной хламидийной инфекции [6, 10, 28, 29]. В Протоколах ведения больных «Инфекции, передаваемые половым путем», разделе «Хламидийная инфекция» указано, что серологические методы (определение антихламидийных антител в сыворотке крови) для диагностики локализованной хламидийной инфекции не применяются [28].

Современные международные и российские рекомендации по лечению хламидийной инфекции в акушерстве и гинекологии

В опубликованных в 2010 г. Рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемым половым путем (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines), CDC [29] и Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis* (European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections) [6] основными препаратами в лечении хламидийной инфекции у небеременных пациенток являются азитромицин и доксициклин, у беременных женщин — азитромицин (табл. 1).

По данным метаанализа 12 рандомизированных исследований, в котором проводилось сравнение азитромицина и доксициклина в лечении урогенитальной хламидийной инфекции, оказалось, что сравниваемые режимы лечения эквивалентны по эффективности с достигнутой частотой эрадикации патогена, которая составила 97% и 98% соответственно [31].

Существенным преимуществом азитромицина в терапии урогенитального хламидиоза является возможность однократного приема внутрь 1 г препарата, что делает азитромицин наиболее целесообразным антибиотиком (в том числе и с экономической точки зрения) в лечении всех пациенток, особенно женщин с рискованным сексуальным поведением, недостаточной комплаентностью назначенному лечению или с невозможностью проведения оценки излеченности во время последующих визитов к врачу [29]. Как показали исследования, комплаентность лечения значительно выше в случае однократного применения азитромицина как пациентками, так и их партнерами [32–34].

Указанный в Рекомендациях CDC эритромицин рассматривается (по сравнению с азитромицином или доксициклином) как менее эффективный препарат, что, в первую очередь, связано с достаточно часто возникающими нежелательными явлениями со стороны ЖКТ, в значительной степени влияющими на комплаентность [29]. Левофлоксацин и офлоксацин являются эффективной альтернативной, однако не имеют преимуществ по режимам дозирования и длительности использования [29].

В российских схемах терапии хламидийной инфекции у небеременных пациенток, помимо азитромицина, доксициклина, эритромицина, левофлок-

Таблица 1

Современные международные рекомендации по выбору антимикробного препарата для терапии хламидийной инфекции	
Рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний США по лечению заболеваний, передаваемых половым путем (2010 г.) [29]	Европейское руководство по ведению пациентов с инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i> (2010 г.) [6]
Лечение хламидийного цервицита у небеременных женщин	
Основные режимы лечения (препараты выбора)	
Азитромицин 1 г внутрь однократно или Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней	
Альтернативные режимы терапии	
Эритромицина основание 500 мг 4 раза в сутки 7 дней или Эритромицина этилсукцинат 800 мг 4 раза в сутки 7 дней или Левифлоксацин 500 мг 1 раз в сутки 7 дней или Офлоксацин 300 мг 2 раза в сутки 7 дней	Джозамицин 500–1000 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней или курс лечения другим макролидом в соответствующих дозировках
Лечение хламидийного цервицита у беременных женщин	
Основные режимы лечения (препараты выбора)	
Азитромицин 1 г внутрь однократно или Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки 7 дней	Азитромицин 1 г внутрь однократно
Альтернативные режимы терапии	
Эритромицин по 500 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней или Эритромицин по 250 мг 4 раза в сутки внутрь 14 дней или Эритромицина этилсукцинат по 800 мг 4 раза в сутки внутрь 7 дней или Эритромицина этилсукцинат по 400 мг 4 раза в сутки внутрь 14 дней	Амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней Эритромицин не рекомендуется

Таблица 2

Современные российские рекомендации по выбору антимикробного препарата для терапии хламидийной инфекции у небеременных пациенток		
Клинические рекомендации Российского общества акушеров и гинекологов, 2009 г. [35]	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. «Хламидийная инфекция» (2010 г.) [10]	Протокол ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция» (2011 г.) [28]
Основные режимы лечения (препараты выбора)		
Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или Доксициклин 100 мг (первый прием 200 мг) внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней или Джозамицин внутрь 1 г однократно, затем по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней	Доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней или Спирамицин 3 млн ЕД внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней	Доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или Азитромицин 1,0 г внутрь однократно
Альтернативные режимы терапии		
Эритромицин внутрь по 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней или Спирамицин внутрь по 3 000 000 ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней или Офлоксацин внутрь по 200 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней или Рокситромицин внутрь по 150 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней или Ломефлоксацин внутрь по 600 мг 1 раз в сутки в течение 7–10 дней или Кларитромицин внутрь по 250 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней	Офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или Левифлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в сутки 7 дней	Офлоксацин 300 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней или Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней или Эритромицин 250 мг внутрь 4 раза в сутки 14 дней или Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней

Исследования по изучению эффективности джозамицина в лечении урогенитальной хламидийной инфекции у женщин				
Авторы, год исследования	Дизайн исследования	Число и характеристика пациентов	Режим дозирования исследуемых препаратов	Основные результаты
Lucisano A. с соавт., 1989 [37] Primiero F. M. с соавт., 1989 [38] Fedele L. с соавт., 1989 [39]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
De Punzio C. с соавт., 1992 [40]	Ретроспективное	38 женщин с урогенитальной инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i>	Не указан	У 92,1% пациенток были получены отрицательные результаты ИФА после лечения
Colombo U. с соавт., 1998 [41]	Сравнительное	30 пациентов обоих полов, 15 в группе рокситрамицина, 15 человек — в группе джозамицина (9 женщин) в возрасте 21–43 лет с урогенитальной инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i> и/или <i>M. hominis</i>	Рокситрамицин 400 мг 2 раза в сутки 14 дней Джозамицин 500 мг 3 раза в сутки 14 дней	Микробиологическая эффективность 93% в каждой группе
Потекаев Н. С., 2000 [42]	Сравнение различных доз джозамицина	35 пациентов	500 мг 2 раза в сутки 12 дней	Нет данных
		7 пациентов	500 мг 3 раза в сутки 10 дней	
Минкевич К. В. с соавт., 2001 [43]	Несравнительное	76 пациенток с урогенитальной инфекцией (из них 33 были беременными)	500 мг 3 раза в сутки 10 дней	Нет данных
Малова И. О. 2004 [44]	Несравнительное	112 женщин репродуктивного возраста со смешанной хламидийно-микоплазменной инфекцией урогенитального тракта	500 мг 2 раза в сутки 10–15 дней	Микробиологическая эффективность составила в отношении <i>C. trachomatis</i> 95,5%, <i>U. urealyticum</i> 91,8%, <i>M. genitalium</i> 100%, <i>M. hominis</i> 93,6%
Васильев М. М. с соавт., 2005 [45]	Несравнительное	125 женщин в возрасте 18–48 лет с урогенитальной инфекцией, вызванной <i>C. trachomatis</i> , из них 67 пациенток с хламидийной инфекцией нижних отделов мочеполовой системы (1-я группа) и 58 пациенток с хламидийной инфекцией верхних отделов мочеполовой системы (2-я группа)	Первая доза 1000 мг, затем по 500 мг 2 раза в сутки 10 дней	Эффективность лечения составила 98% в каждой группе
Киянская Е. С. с соавт., 2009 [46]	Несравнительное	37 пациентов (30 мужчин и 7 женщин) в возрасте 18–45 лет	500 мг 2 раза в сутки 14 дней	Эффективность лечения 100%
Кузнецов А. В. с соавт., год проведения исследования не указан [47]	Несравнительное	32 пациента (24 мужчины и 8 женщин) в возрасте 19–38 лет с диагнозом «урогенитальный хламидиоз»	500 мг 3 раза в сутки 14 дней	Эффективность через 3 недели после окончания курса лечения — 100%, через 2 месяца хламидии были обнаружены у 2 пациентов (6,3%) — не исключено повторное заражение

сацина, офлоксацина и джозамицина, указаны и другие антибиотики (в частности, в Клинических рекомендациях Российского общества акушеров и гинекологов, 2009 г., указаны макролиды спирамицин, рокситрамицин и кларитромицин, что не противоречит Европейскому руководству по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*, а также ломефлоксацин, отсутствующий во всех других рекомендациях и протоколах ведения больных).

Что касается джозамицина, то он указан и в Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*, в качестве альтернативного препарата, и во всех

без исключения российских рекомендациях (в Клинических рекомендациях Российского общества акушеров и гинекологов, 2009 г., и в Клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов, 2010 г., в качестве препарата выбора и в Протоколах ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция», 2011 г., в качестве альтернативного препарата). Однако если в Европейском руководстве для азитромицина и доксициклина приведен уровень доказательности рекомендаций I (т. е. доказательства, полученные при проведении метаанализа рандомизированных контролируемых исследований), степень убедительности рекомендаций A, то для джозамицина —

это уровень доказательности рекомендаций II (т. е. данные получены из клинических исследований без рандомизации) и степень убедительности рекомендаций лишь B. Аналогичные степени убедительности рекомендаций для азитромицина (A), доксициклина (A) и джозамицина (B) указаны в Протоколах ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция», 2011 г. [28].

В табл. 2 представлены результаты исследований эффективности использования джозамицина при лечении урогенитальной хламидийной инфекции. Как видно, эффективность джозамицина в терапии инфекции, вызванной *C. trachomatis*, преимущественно установлена на основании

Современные отечественные рекомендации по выбору антимикробного препарата для терапии хламидийной инфекции во время беременности

Клинические рекомендации Российского общества акушеров и гинекологов, 2009 г. [35]	Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. «Хламидийная инфекция. Лечение беременных» (2010 г.) [10]	Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии (2010 г.) [36]	Протокол ведения больных «Урогенитальная хламидийная инфекция. Лечение урогенитальной хламидийной инфекции в период беременности и лактации» (2011 г.) [28]
<p>Препараты выбора Эритромицин 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7–10 дней Амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7–10 дней Джозамицин 500 мг внутрь 2 раза в сутки 10 дней</p> <p>Альтернативные препараты Азитромицин 1,0 г внутрь однократно Спирамицин 3 000 000 ЕД внутрь, 3 раза в сутки 10 дней</p>	<p>Джозамицин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней или Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или Спирамицин 3 млн ЕД 3 раза в сутки в течение 10 дней или Амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней</p>	<p>Препараты выбора Амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки 7 дней или Джозамицин 750 мг внутрь 2 раза в сутки 7 дней или Азитромицин 1,0 г внутрь однократно или Эритромицин основание 500 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней</p> <p>Альтернативные препараты Эритромицин основание 250 мг внутрь 4 раза в сутки 14 дней или Эритромицин этилсукцинат 800 мг внутрь 4 раза в сутки 7 дней или Эритромицин этилсукцинат 400 мг внутрь 4 раза в сутки 14 дней</p>	<p>Азитромицин 1 г внутрь однократно или Амоксициллин 500 мг 4 раза в сутки 7 дней</p>

данных несравнительных исследований у небольшого числа пациентов. За более чем 40 лет использования (джозамицин применяется в клинической практике с 1970 г.) не было проведено ни одного клинического исследований с адекватным дизайном, в котором бы джозамицин сравнивался с азитромицином или доксициклином — препаратами, которые можно считать «золотым стандартом» в терапии пациентов с урогенитальной хламидийной инфекцией.

Кроме того, нельзя не остановиться на крайне широком диапазоне дозирования джозамицина и рекомендуемой длительности использования. По данным исследований, приведенным в табл. 3, дозирование джозамицина при урогенитальной хламидийной инфекции варьировало от 500 мг 2 раза в сутки до 500 мг 3 раза в сутки, длительность исследования — от 7 до 14–15 дней.

Что касается терапии хламидийной инфекции у беременных пациенток, то и в Рекомендациях по лечению заболеваний, передаваемым половым путем, CDC, 2010 г. и в Европейском руководстве по ведению пациентов с инфекцией, вызванной *C. trachomatis*, основным препаратом является азитромицин, также используются амоксициллин и эритромицин (табл. 1) [6, 29].

Принципиальными отличиями российских схем лечения (табл. 4) являются: 1) рекомендации по использованию 16-членных макролидов джозамицина и спирамицина, отсутствующих

в Европейском руководстве по ведению беременных пациенток с хламидийной инфекцией (в США препараты не зарегистрированы); 2) рекомендации по более длительному лечению (10-дневные курсы джозамицина и спирамицина).

В настоящее время наиболее оптимальным препаратом для лечения урогенитального хламидиоза во время беременности представляется азитромицин. Первые сведения о возможности применения азитромицина при хламидийной инфекции у беременных были получены еще в 1996 г., когда в сравнительном исследовании было установлено, что по клинической и бактериологической эффективности при цервиците, вызванном *C. trachomatis*, азитромицин в дозе 1 г однократно не уступает эритромицину, назначаемому в дозе 500 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. Никаких различий между группами по исходам беременности выявлено не было [49].

Для подтверждения эффективности и безопасности применения азитромицина при лечении хламидийной инфекции во время беременности при поддержке CDC в США было инициировано ретроспективное когортное исследование. При анализе результатов лечения 277 беременных женщин с хламидийной инфекцией оказалось, что эффективность азитромицина в данной популяции составила 97%, амоксициллина — 95% и эритромицина — 64%. Таким образом, в данном исследовании эффективность азитромицина оказалась достоверно ($p < 0,0001$)

выше, чем эритромицина. Различий в исходах беременности (как в отношении самих пациенток, так и их потомства) при лечении указанными препаратами выявлено не было [50].

На основании результатов данного исследования в 2006 г. впервые в Рекомендациях CDC по лечению ИППП азитромицин (1 г внутрь однократно), наряду с амоксициллином (по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней) стал рассматриваться в качестве препарата выбора для лечения хламидийной инфекции у беременных женщин [51].

По данным метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований [52–59], сравнивавших эффективность и безопасность применения однократной дозы азитромицина (1 г) с эритромицином или амоксициллином при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин [60], азитромицин по эффективности не уступал 7-дневным курсам лечения препаратами сравнения (отношение шансов 1,45 в популяции пациенток, пригодных для клинической оценки, $n = 344$). В то же время в сравнении с лечением эритромицином применение азитромицина сопровождалось достоверно меньшей частотой нежелательных реакций со стороны ЖКТ (отношение шансов 0,11), а также достоверно более редким преждевременным прекращением участия пациенток в исследовании (отношение шансов 0,12) и лучшей комплаентностью (отношение шансов 23,7) [60].

В систематическом Кокрановском обзоре, включавшем 11 рандомизированных контролируемых исследований, был проведен анализ сравнительной эффективности применения эритромицина, амоксициллина, азитромицина и клиндамицина у беременных женщин с хламидийной инфекцией. На основании его результатов авторы указали, что показатель микробиологической эффективности (эрадикация возбудителя, свидетельствующая об отсутствии риска заболевания новорожденного или матери) составил «около 90% для всех исследованных антибиотиков» [61].

Перечисленный во всех рекомендациях эритромицин характеризуется достаточно высокой эффективностью при лечении урогенитального хламидиоза во время беременности (72–95%) [62, 60], однако у 30–50% пациенток [60] (а в одном исследовании у всех беременных женщин [59]) были отмечены нежелательные реакции со стороны ЖКТ, что нередко приводило к отказу от приема этого препарата. Амоксициллин отличается лучшей переносимостью (частота нежелательных реакций составляет 1,5–12,8%) и приемлемой эффективностью, которая по данным различных авторов варьирует от 58–80% [60] до 85–99% [63, 64]. В то же время необходимость длительного многократного приема эритромицина и амоксициллина может существенно снижать комплаентность пациенток [60]. Кроме того, по данным недавних исследований у эритромицина выявлено тератогенное действие — у детей, чьи матери принимали эритромицин на ранних сроках беременности (3546 детей), отмечался повышенный риск возникновения врожденных аномалий развития (отношение шансов 1,24). Увеличение риска было обусловлено повышением частоты возникновения аномалий сердечно-сосудистой системы (отношение шансов — 1,92). Кроме того, было выявлено повышение риска возникновения пилоростеноза у новорожденных, матери которых принимали эритромицин на ранних сроках беременности (относительный риск 3,0) [65].

Джозамицин является весьма популярным препаратом в лечении хламидийной урогенитальной инфекции у беременных пациенток в России. В российских рекомендациях джозамицин рассматривается как препарат выбора для лечения хламидийной инфекции при беременности (табл. 4) [10, 35, 36]. В рекомендациях Российского общества дерматовенерологов на первом месте по значимости стоит джозамицин, назначаемый по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней,

в то время в Клинических рекомендациях Российского общества акушеров и гинекологов в списке рекомендуемых препаратов джозамицин занимает лишь третье место, но назначается по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. В руководстве «Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии» уже предложено назначать джозамицин по 750 мг 2 раза в сутки 7 дней, хотя в такой дозировке препарат отсутствует в РФ, а таблетки по 500 мг не подлежат делению [66].

Кроме этого, при рассмотрении аспекта дозирования джозамицина согласно Клиническим рекомендациям Российского общества акушеров и гинекологов, в которых рекомендуется применять препарат по 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 дней, нельзя не упомянуть исследование, которое продемонстрировало достаточно высокую неэффективность (17%) при использовании именно этой схемы применения джозамицина [48].

В 2001 г. были изданы Европейские рекомендации по лечению хламидийной инфекции (European Guideline for management of chlamydial infection, 2001), в которых указывались в качестве рекомендованных режимов лечения эритромицин по 500 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 7 дней или амоксициллин по 500 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней или джозамицин по 750 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Альтернативные режимы включали назначение эритромицина по 250 мг внутрь, 4 раза в сутки в течение 14 дней или азитромицина 1 г внутрь однократно [68]. На основании этих рекомендаций в инструкцию к препарату джозамицин была внесена фраза: «Европейское отделение ВОЗ рекомендует джозамицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных женщин» [69].

Однако в Европейских рекомендациях по ведению инфекции, вызванной *S. trachomatis*, изданных в ноябре 2010 г., джозамицин уже не входит ни в препараты первого ряда, ни в альтернативные лекарственные средства для применения при беременности [6]. Согласно новому изданию Европейских рекомендаций, для лечения хламидийной инфекции во время беременности в качестве препарата первого ряда рассматривается только азитромицин 1 г внутрь однократно, альтернативное лечение включает применение амоксициллина, а эритромицин не рекомендуется (уровень доказательности I, степень A) (табл. 1) [6]. Единственная фраза, в которой упоми-

нается джозамицин в разделе «Лечение при беременности», звучит следующим образом: «В странах, где данный препарат зарегистрирован, джозамицин представляется безопасным и эффективным и также может рассматриваться (In countries where the drug is available, josamycin seems safe and efficacious and might also be considered)» [6], с указанием ссылок всего на два источника литературы [48, 70]. В первой публикации, представляющей результаты многолетнего (1980–1996 гг.) популяционного исследования потенциального тератогенного риска спирамицина, рокситромицина, олеандомицина и джозамицина, проведенного Венгерским национальным центром эпидемиологии, которое нередко цитируется в качестве подтверждения безопасности применения джозамицина при беременности, авторы прямо указывают на то, что «данное исследование характеризуется недостаточной (точнее, слабой) мощностью для определения тератогенного риска отдельных антибиотиков и необходимо проведение дальнейших исследований» [70].

Скорее всего, включение джозамицина в российские рекомендации по лечению хламидийной инфекции у беременных женщин базируется на российских исследованиях, в которых была показана высокая эффективность джозамицина при хламидиозе у беременных (90–100%), однако эти исследования включали слишком малое число пациенток, что не позволяет в достаточной степени оценить эффективность и безопасность джозамицина для детей при лечении хламидийной инфекции во время беременности [71, 72]. Помимо недостаточного количества информации об эффективности джозамицина у беременных с хламидийной инфекцией, для этого макролида практически полностью отсутствуют сведения о безопасности его применения при беременности в целом. При поиске в базе данных Национальной медицинской библиотеки США Medline обнаружено всего 5 публикаций, касающихся применения джозамицина при беременности («Josamycin» [MESH] AND «Pregnancy» [MESH]) [39, 70, 74–76], причем одна статья посвящена описанию двух случаев нетипичного начала туляремии [75], а еще одна публикация — исходам у глубоко недоношенных детей с колонизацией дыхательных путей микоплазмами и уреоплазмами на фоне терапии джозамицином [76]. При «ручном» поиске по ссылкам в этих статьях не было обнаружено ни одного

рандомизированного контролируемого исследования джозамицина при лечении инфекций у беременных женщин [77].

Спирамицин отсутствует в международных рекомендациях по терапии хламидийной инфекции у беременных женщин, однако рекомендуется российскими руководствами (Клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов в качестве одного из препаратов выбора и Клиническими рекомендациями Российского общества акушеров и гинекологов) как альтернативный препарат [10, 35]. В базе данных Национальной медицинской библиотеки США Medline обнаружено более 100 публикаций по применению спирамицина во время беременности, однако большинство из них посвящено лечению токсоплазмоза. Только одно исследование, представленное в базе данных Medline, продемонстрировало эффективность спирамицина (в дозе 3000000 МЕ 2 раза в сутки в течение 14 дней) у взрослых пациентов с хламидийной инфекцией; частота излечения при применении спирамицина составила 98% (125/128 пациентов), но беременные женщины в данном исследовании участия не принимали [78]. Исследования, выполненные российскими специалистами [79, 80] (за единственным исключением [81]), представляли собой «опыт клинического применения спирамицина» и включали небольшое число беременных женщин, что на данный момент не позволяет полностью аргументировать использование спирамицина при данной нозологической форме.

Заключение

На настоящий момент согласно российским и зарубежным руководствам наиболее эффективными антимикробными препаратами, применяемыми для лечения урогенитальной хламидийной инфекции у небеременных пациенток являются азитромицин, применяемый в дозе 1 г внутрь однократно, и доксициклин, назначаемый 7-дневным курсом по 100 мг 2 раза в сутки. Что касается терапии беременных пациенток с данной патологией, то наиболее оптимальным препаратом с точки зрения безопасности и эффективности лечения, рекомендуемым и зарубежными, и российскими руководствами, является азитромицин. ■

Литература

1. Land J. A., Van Bergen J. E. A. M., Morre S. A., Postma M. J. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the costeffectiveness of screening // Human

Reproduction Update. 2010; 16 (2): 189–204.
 2. WHO. Prevention and control of sexually transmitted infections: draft global strategy, 2006. Available from: http://www.who.int/reproductive-health/docs/stis_strategy.pdf.
 3. No authors listed. CDC Grand Rounds: Chlamydia // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011; 60 (12): 370–373.
 4. Peipert J. F. Genital chlamydial infections // N Engl J Med. 2003; 349: 2424–2430.
 5. US Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann Intern Med. 2007; 147: 128–134.
 6. Lanjouw E., Ossewaarde J. M., Stary A. et al. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections // Int J STD AIDS. 2010; 21 (11): 729–737.
 7. Wilson J. S., Honey E., Templeton A. et al. for the EU Biomed Concerted Action Group. A systematic review of the prevalence of Chlamydia trachomatis among European women // Hum Reprod Update. 2002; 28: 385–394.
 8. Van Bergen J. E. A. M., De Feijter E. M., Gotz H. M. CSI Netherlands 2007–2010: A Large Scale Internet Based Chlamydia Screening Implementation Programme. Seattle, USA: Abstractbook 17 th ISSTD, 2007.
 9. Van de Laar M. J., Morre S. A. Chlamydia: a major challenge for public health // Euro Surveill. 2007, Oct 1; 12 (10): E1–2.
 10. Российское общество дерматовенерологов. Инфекции, передаваемые половым путем. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭК-Пресс. 2010. С. 413–425.
 11. Sutton M., Sternberg M., Zaidi A. et al. Trends in pelvic inflammatory disease hospital discharges and ambulatory visits, United States, 1985–2001 // Sex Transm Dis. 2005; 32: 778–784.
 12. Haggerty C., Gottlieb S., Taylor B. et al. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women // J Infect Dis. 2010; 201 (Suppl 2): S134–155.
 13. Oakeshott P., Kerry S., Aghaizu A. et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial // BMJ. 2010; 340: c. 1642.
 14. Macaluso M., Wright-Schnapp T. J., Chandra A. et al. A public health focus on infertility prevention, detection, and management // Fertil Steril. 2010; 93: 16. e1–10.
 15. Feinberg E. C., Larsen F. W., Catherino W. H., Zhang J., Armstrong A. Y. Comparison of assisted reproductive technology utilization and outcomes between Caucasian and African American patients in an equal-access-to-care setting // Fertil Steril. 2006; 85: 888–894.
 16. Kovacs L., Nagy E., Berbik I. et al. The frequency and the role of Chlamydia trachomatis infection in premature labor // Int. J. Gynaecol. Obstet. 1998. 62: 47–54.

17. Chen M. Y., Fairley C. K., De Guingand D. et al. Screening pregnant women for chlamydia: what are the predictors of infection? // Sex Transm Infect. 2009, Feb; 85 (1): 31–35. Epub 2008, Aug 15.
 18. Евсюкова Н. Н., Кошелева Н. Г., Бахлякова М. М. Хламидийная инфекция в акушерстве и перинатологии. СПб, 1995.
 19. STDs & Pregnancy — CDC Fact Sheet. Available from: <http://www.cdc.gov/std/pregnancy/STDFact-Pregnancy.htm>.
 20. Rastogi S., Kapur S., Salhan S. et al. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy: Risk factor for an adverse outcome // Brit. J. Biomed. Sci. 1999; 56: 94–98.
 21. Andrews W. W., Goldenberg R. L., Mercer B. et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 183: 662–668.
 22. Cohen I., Veille J. C., Calkins B. M. Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection // JAMA. 1990; 263: 3160–3163.
 23. Mullick S., Watson-Jones D., Beksinska M. et al. Sexually transmitted infections in pregnancy: prevalence, impact on pregnancy outcomes, and approach to treatment in developing countries // Sex. Trans. Infect. 2005; 81: 294–302.
 24. Baud D., Regan L., Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes // Curr Opin Infect Dis. 2008; 21: 70–76.
 25. Van de Laar M. J., Fontaine J. ECDC guidance on chlamydia control in Europe: next steps // Euro Surveill. 2009, Jul 2; 14 (26). pii: 19260.
 26. Fiest A., Sydler T., Gebbers S. S. et al. No association of Chlamydia with abortion // J. Soc. Med. 1999. 92 (5): 237–238.
 27. Miller J. M., Martin D. H. Treatment of Chlamydia trachomatis infections in pregnant women // Drugs. 2000; 60 (3): 597–605.
 28. Протокол ведения больных. «Инфекции, передаваемые половым путем». «Урогенитальная хламидийная инфекция». Под ред. В. И. Кисиной. М.: Ньюдиамед. 2011. С. 164–191.
 29. Workowski K. A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 // MMWR Recomm Rep. 2010; 59 (RR-12): 1–10.
 30. Watson E. J., Templeton A., Russell I. et al. The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review // J. Med. Microbiol. 2002. Vol. 51. P. 1021–1031.
 31. Lau C. Y., Qureshi A. K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials // Sex. Transm. Dis. 2002. Vol. 29. № 9. P. 497–502.
 32. Adimora A. A. Treatment of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infections in adults // Clin Infect Dis. 2002; 35: S183–S186.
 33. Schillinger J. A., Kissinger P., Calvet H. et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to

- prevent repeated Chlamydia trachomatis infection among women: a randomized, controlled trial // *Sex Transm Dis.* 2003; 30: 49–56.
34. Golden M. R., Whittington W. L., Handsfield H. H. et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection // *N Engl J Med.* 2005; 352: 676–685.
 35. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. 3-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 880 с., С. 703–710.
 36. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Под ред. В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. М.: Литтерра, 2010.
 37. Luciano A., Vitale A. M., Cinque B., Morandotti M. G., Leone F., Sanna A., Dell'Acqua S. Josamycin in the treatment of chlamydial genital infections in infertile women // *J Chemother.* 1989, Jul; 1 (4 Suppl): 906–908.
 38. Primiero F. M., Caruso G., Grottanelli F., Chiarini F., De Stasio A., Guarino M., Martini A. Josamycin in the treatment of Chlamydia trachomatis cervicitis // *J Chemother.* 1989, Jul; 1 (4 Suppl): 909–910.
 39. Fedele L., Acaia B., Marchini M., Grassi R. Benzi-Cipelli R., Bonino S. Treatment of Chlamydia trachomatis endometritis with josamycin // *J Chemother.* 1989, Jul; 1 (4 Suppl): 911–912.
 40. De Punzio C., Neri E., Metelli P., Bianchi M. S., Campa M., Fioretti P. Epidemiology and therapy of Chlamydia trachomatis genital infection in women // *J Chemother.* 1992, Jun; 4 (3): 163–166.
 41. Colombo U., Pifarotti G., Amidani M., Viezzoli T., Pifarotti P. Rokitamycin in the treatment of female genital Chlamydia and Mycoplasma infections. Comparative study vs josamycin // *Minerva Ginecol.* 1998, Nov; 50 (11): 491–497.
 42. Потекаев Н. С. Джозамицин (вильпрафен) в терапии урогенитального хламидиоза // *Вест дерматол и венерол.* 2000; 1: 48–50.
 43. Минкевич К. В., Зайцев А. А. Применение макролида нового поколения вильпрафена для лечения генитального хламидиоза у женщин // *Акушерство и гинекология.* 2001; 8: 14–18.
 44. Малова И. О. Вильпрафен в лечении смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста // *Вестн дерматол и венерол.* 2004; 3: 69–72.
 45. Васильев М. М., Наволоцкая Т. И., Смирнова А. А., Фриго Н. В., Ротанов С. В., Сидорович С. Ю. Применение джозамицина (вильпрафена) у женщин с хламидийной инфекцией нижних и верхних отделов мочевого тракта // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2005; 3: 78–80.
 46. Киянская Е. С., Савицкая И. Л., Хамандяк Ю. В. и соавт. Опыт применения джозамицина (Вильпрафена) в лечении хламидийных и смешанных инфекций урогенитального тракта. Тезисы 2-го Форума медицины и красоты НАДК. М., 2009.
 47. Кузнецов А. В., Соколов Г. Н., Соколовский Е. В. К вопросу о применении вильпрафена в лечении урогенитального хламидиоза. Available from: http://www.medicus.ru/?cont=article&art_id=413.
 48. Soltz-Szots J., Schneider S., Niebauer B. et al. Significance of the dose of josamycin in the treatment of chlamydia infected pregnant patients // *Z Hautkr.* 1989; 64 (2): 129–131.
 49. Simunic V., Vrcic H., Culig J. et al. Single dose of azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease in infertile and pregnant women. In: The 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides and Streptogramins. Lisbon, 1996: abstr. 2. 21.
 50. Rahangdale L., Guerry S., Bauer H. M. et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy // *Sex. Transm. Dis.* 2006; 33: 106–110.
 51. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. *MMWR.* 2006; 55 (№ RR-11).
 52. Kacmar J., Cheh E., Montagno A., Peipert J. F. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2001; 9: 197–202.
 53. Jacobson G. F., Autry A. M., Kirby R. S. et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184: 1352–1354.
 54. Wehbeh H. A., Ruggiero R. M., Shahem S. et al. Single-dose azithromycin for Chlamydia in pregnant women // *J. Reprod. Med.* 1998; 43: 509–514.
 55. Adair C. D., Gunter M., Stovall T. G. et al. Chlamydia in pregnancy: a randomized trial of azithromycin and erythromycin // *Obstet. Gynecol.* 1998; 91: 165–168.
 56. Edwards M. S., Newman R. B., Carter S. G. et al. Randomized clinical trial of azithromycin vs erythromycin for the treatment of Chlamydia cervicitis in pregnancy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1997; 4: 333–337.
 57. Roseni M. F., Macones G. A., Silverman N. S. Randomized trial of erythromycin and azithromycin for treatment of chlamydial infection in pregnancy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1996; 3: 241–244.
 58. Gunter M. E., Adair C. D., Ernest J. M., McElroy G. Azithromycin powder versus erythromycin in the treatment of chlamydial cervicitis in pregnancy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1996; 4: 53.
 59. Bush M. R., Rosa C. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 61–63.
 60. Pitsouni E., Iavazzo C., Athanasiou S., Falagas M. E. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; 30 (3): 213–221.
 61. Brocklehurst P., Rooney G. Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
 62. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases // *MMWR.* 2002; 51 (6): 34.
 63. Alary M., Loeys J. R., Moutquih J. M. et al. Randomized prospective study comparing erythromycin and amoxicillin in the treatment of genital chlamydial infection in pregnancy // *Lancet.* 1994; 344: 1461–1465.
 64. Magat A. H., Alger L. S., Nagey D. A. et al. Double-blinded randomized study comparing amoxicillin and erythromycin for treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 1993; 81: 745–749.
 65. Kallen B. A. J., Otterblad Olausson P., Danielsson B. R. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? // *Reprod. Toxicol.* 2005, 20, 209–214.
 66. Кусина В. И. Отечественная и международная практика лечения хламидийной инфекции у беременных с позиции доказательной медицины // *Гинекология.* 2010; 4: 8–13.
 67. Miller Jr. J. M. Efficacy and tolerance of single-dose azithromycin for treatment of chlamydial cervicitis during pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1995; 3: 189–192.
 68. Stry A. European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. European guideline for the management of chlamydial infection // *Int J STD AIDS.* 2001; 12 Suppl 3: 30–33.
 69. Справочник Видаль «Лекарственные препараты в России» 2011 г. Вильпрафен. http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/wilprafen.htm.
 70. Czeizel A. E., Rockenbauer M., Olsen J., Sorensen H. T. A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000; 79 (3): 234–237.
 71. Юцковский А. Д., Юцковская Я. А., Ивашкова Е. А. К проблеме урогенитальных инфекций у беременных: опыт лечения вильпрафеном // *Росс. журн. кож.-вен. болз.* 2002; 6: 67–70.
 72. Берлев И. В., Тестова Г. В. Лечение урогенитального хламидиоза у беременных // *Инфекции в хирургии.* 2003; 1: 4.
 73. Fedele L., Acaia B., Marchini M. et al. Treatment of Chlamydia trachomatis endometritis with josamycin // *J Chemother.* 1989; 1 (4 Suppl): 911–912.
 74. Khrianin A. A., Reshetnikov O. V. Is it safe to use josamycin in the obstetrics practice in Russia? // *Antibiot Khimioter.* 2007; 52 (7–8): 32–36.
 75. Charles P., Stumpf P., Buffet P. et al. Two unusual glandular presentations of tick-borne tularemia // *Med Mal Infect.* 2008; 8 (3): 159–161.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.



Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз

Е. Б. Рудакова, доктор медицинских наук, профессор

ГУЗ Московский областной перинатальный центр, Балашиха

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, влагалищный микробиоценоз, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак матки, вирус папилломы человека, риск инфицирования, вторичные иммунодефициты, канцерогенез, иммунитет, иммуномодулятор.

За последнее десятилетие установлено, что критическим фактором в патогенезе цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) и рака шейки матки (РШМ) является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Особое значение имеют так называемые онкогенные типы ВПЧ (16-й, 18-й, 31-й, 33-й). Особую актуальность этой проблеме придает широкое распространение папилломавирусной инфекции. На сегодняшний день по данным различных авторов распространенность ВПЧ среди населения в возрасте 15–49 лет составляет от 5% до 20%, а среди сексуально активных женщин 16–25 лет от 10% до 40%. При этом отмечается рост заболеваемости раком шейки матки, особенно среди женщин репродуктивного возраста [6].

Вероятность инфицирования ВПЧ при половом контакте достигает 60–67%. Риск инфицирования выше у молодых женщин, особенно у подростков, т.к. эпителий шейки матки в этом возрасте более восприимчив к трансформирующему действию инфекций, что связано с его незрелостью и, по мнению ряда авторов, отсутствием специфического иммунитета [3–5].

Однако установлено, что ВПЧ является ведущим, но не единственным фактором цервикального канцерогенеза. Влагалище и шейка матки представляют собой единую анатомо-функциональную систему, поэтому патология этих локализаций редко бывает изолированной. Важными кофакторами канцерогенеза считаются влагалищный дисбиоз и цервикальное воспаление.

ВПЧ, попадая в нижние отделы генитального тракта женщины, вызывает папилломавирусную инфекцию (ПВИ), которая может протекать

в различных формах: латентной (отсутствие клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ), субклинической (плоские кондиломы, малые формы поражения многослойного плоского эпителия) и клинической (экзофитные кондиломы, вирусные вульвовагиниты и цервициты, а также ЦИН и РШМ).

Следует отметить и то, что ПВИ часто встречается с другими заболеваниями, передающимися половым путем, и как микст-инфекция выявляется в 71% случаев. При этом с генитальным кандидозом ПВИ сочетается в 33,3% случаев, с бактериальным вагинозом (БВ) — в 66,7% случаев, генитальным герпесом и цитомегаловирусной инфекцией — в 37% случаев, хламидийной и микоплазменной инфекцией — в 46,3% случаев [1, 7]. Сочетание ПВИ с другими инфекциями оказывает заметное влияние на клинические проявления, особенности течения, прогноз и устойчивость к терапии. При ПВИ могут наблюдаться различные типы влага-

лишнего мазка по классификации Е. Ф. Кира (1995 г.) — промежуточный, дисбиоз влагалища, вагинит (воспалительный тип мазка).

В последние годы было показано, что в инфекционном процессе ВПЧ различают две стадии: стадию репродуктивной инфекции, когда вирусная ДНК находится в свободном состоянии, и стадию интегративной инфекции, когда ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток. Первая стадия является обратимой, и у многих инфицированных наступает ремиссия. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клетки и очень часто заканчивается развитием карциномы [3]. Опухолевая трансформация возникает с большей вероятностью при взаимодействии ВПЧ с другими канцерогенами или инфекционными агентами. Интеграция вируса в геном сопровождается увеличением синтеза белков Е6 и Е7, что через ряд реакций ведет к безудержной клеточной пролиферации. Сдерживает ее белок Р16 ink-4 а, синтез которого резко увеличивается при интегративной форме ПВИ. Кроме того, по данным ряда исследователей, одним из путей малигнизации клеток, инфицированных ВПЧ, является то, что вирус модифицирует клеточный метаболизм таким образом, что клетка приобретает способность превращать эстрадиол преимущественно в 16а-гидроксистерон (16а-ОН), который является прямым активатором экспрессии гена Е7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток [3]. Вырабатываемый при этом онкобелок Е7, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой, блокирует механизмы развития иммунологической защиты, которые имеют определенные особенности при ПВИ [9]. Как и в случаях с другими хроническими заболеваниями с длительным персистированием вирусов, при ПВИ закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые рассматриваются как вторичные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы [2]. ВПЧ не инфицируют антигенпредставляющие клетки, что является причиной отсутствия прямого пути активации системы иммунитета при ПВИ. Длительной персистенции ВПЧ способствует установленная в ряде исследований способность вируса

«ускользнуть» от системного иммунного надзора. Хотя ВПЧ инфицирует преимущественно базальные клетки, репликация вируса и сборка вирусных частиц происходит в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителия, которые подвергаются последующему апоптозу, и вышеуказанный процесс не сопровождается признаками воспаления, а иммунная система его практически игнорирует [10]. Однако эффекторные клетки иммунной системы при этом продуцируют ряд цитокинов (в т. ч. интерфероны альфа, бета и гамма), которые снижают транскрипцию генов Е6 и Е7 у ВПЧ 16-го, 18-го и 33-го типов в трансформированных вирусами клетках. Дисбаланс клеточного иммунитета при ПВИ подтверждается такими данными, как сочетание спонтанной регрессии гиперпластических проявлений ПВИ с инфильтрацией окружающих тканей лимфоцитами и макрофагами, а также результатами некоторых исследований (Bontkes et al., 1999), свидетельствующих о связи элиминации ВПЧ из организма с появлением ответов Т-хелперов на С-концевой домена вирусного белка Е2 [9].

При наличии кофакторов канцерогенеза — влагалищного дисбиоза и цервикального воспаления присоединяются дополнительные механизмы.

Так, при влагалищном дисбиозе на эпителий шейки матки воздействуют нитрозамины, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности анаэробных бактерий, а также другие факторы агрессии, выделяющиеся грибами рода *Candida* на фоне усиленной адгезии к эпителиоцитам при сочетании БВ и вульвовагинального кандидоза, вызывающие патологические изменения в тканях. Кроме того, влагалищный дисбиоз и ВПЧ ведут к снижению выработки SIgA, что также способствует персистенции ВПЧ, увеличению площади атипичного со сниженной концентрацией гликогена эпителия шейки. Это еще больше снижает секрецию SIgA и усугубляет влагалищный дисбиоз. При хроническом цервикальном воспалении происходит миграция натуральных киллеров и фагоцитов, которые высвобождают медиаторы воспаления, ассоциированные с ЦИН и РШМ, а также происходит повышенная продукция антимикробных оксидантов, которые могут вызвать окислительные повреждения ДНК хозяйна (Минкина Г. Н., Манухин И. Б., 2001).

Интересно, что при эктопии на фоне ПВИ и влагалищного дисбиоза выявлен более высокий, чем без эктопии, уровень пролиферативной активности базальных и парабазальных клеток, при этом отмечен дисбаланс иммунной системы по показателям клеточного иммунитета (CD4, CD8, CD3) интерфероновому статусу, содержания цитокинов и SIgA, что можно связать с высоким онкогенным потенциалом изменений шейки матки на фоне ПВИ и влагалищного дисбиоза (Вотрина И. Р., Рудакова Е. Б., 2004).

Изменения на шейке матки при ПВИ проходят несколько этапов: от ЦИН различной степени выраженности до РШМ. Существует представление о следующих вариантах развития изменений эпителия шейки матки при ЦИН: регресс-спонтанное без лечения исчезновение признаков неоплазии в пласте экзоцервикса, дальнейшее прогрессирование изменений, персистенция ЦИН, полное отсутствие каких-либо изменений в течение длительного времени. При ЦИН 1-й степени (ЦИН I) вероятность этих событий составляет: регресс — от 40% до 75% случаев, прогрессирование от 5% до 10% случаев, персистенция — от 29% до 43% [4, 6].

В настоящее время не существует этиотропной терапии и практически отсутствует системное лечение пациентов с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. Тем не менее сформулированы два принципа лечения этой группы пациенток [5, 8, 9]:

- использование различных деструктивных методов (хирургические и физические методы, цитотоксические вещества, химические средства);
- применение иммуномодулирующих препаратов преимущественно с противовирусной активностью: Изопринозин, Гроприносин, а также Галавит®.

Безусловно, такой подход оправдан при всех субклинических и клинически выраженных формах ПВИ. Исключение составляет группа пациенток с ЦИН I без гиперпластических проявлений ПВИ. Алгоритм ведения таких пациенток четко не определен. В связи с высокой вероятностью регресса при ЦИН I в качестве тактики выбора может применяться наблюдение с цитологическим контролем через 6–12 месяцев или ВПЧ-тестирование через 12 месяцев [6].

С учетом всей вышеизложенной информации нами совместно

с Лазаревой О. В., Мозговым С. И., Редькиным Ю. В., Батуровой О. Г. (Омская государственная медицинская академия) проведено исследование по изучению влияния нормализации влагалищного микробиоценоза (при бактериальном вагинозе, специфическом и неспецифическом вагините и цервиците) и иммуномодулирующей терапии у 76 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет с ЦИН I на фоне ПВИ (без гиперпластических разрастаний) и влагалищного дисбиоза на течение ПВИ и ЦИН при их информированном согласии [8].

Лечение бактериального вагиноза, специфического и неспецифического вагинита и цервицита проводилось в соответствии с принятыми стандартами, с учетом международных рекомендаций CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Системная терапия дополнялась местным применением комбинированного препарата Полижинакс. Выбор препарата для местного применения определялся его широким спектром действия за счет двух антибиотиков и антимикотика, а также возможностью быстрого достижения противовоспалительного клинического эффекта без применения кортикостероидов, что является принципиальным при лечении пациенток с генитальной вирусной инфекцией, так как не имеет побочных эффектов на местный и общий иммунитет. Важным компонентом в составе Полижинакса является диметикон, который позволяет быстро и равномерно распределить лекарство в складках влагалища, обладает защитным, противозудным действием, усиливает местное действие компонентов препарата, полностью исключая системные эффекты входящих в состав лекарств. Экципиентный состав, в который входят соевый лецитин, фосфолипиды, аминокислоты, витамины А, Е, Д, также обладает трофическим, восстанавливающим и противовоспалительным действием. Важно, что Полижинакс не влияет отрицательно на лактобациллы. Препарат применялся вагинально 1 раз в сутки в течение 6 дней.

Иммуномодулирующая и противовоспалительная терапия проводилась препаратом Галавит® (аминодигидрофталадизион натрия) по следующей схеме: 5 дней по 1 ректальному суппозиторию 1 раз в день, далее по 1 ректальному суппозиторию через день. На курс — 20 суппозитория.

Выбор препарата обусловлен тем, что Галавит® — единственный препарат, в инструкции которого зарегистрировано сочетание противовоспалительного и иммуномодулирующего действия (коды АТХ: L03, G02). Препарат доказал хорошую терапевтическую эффективность в лечении целого ряда вирусных и бактериальных инфекций и вторичных иммунодефицитных состояний в гинекологической практике [2, 9].

Противовоспалительное действие препарата реализуется за счет направленного торможения выброса активными макрофагами избыточного количества цитокинов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа). Галавит® также обладает иммуномодулирующими свойствами (нормализует функциональную активность иммунокомпетентных клеток, стимулирует выработку собственного интерферона), чем способствует формированию эффективного иммунного ответа.

Галавит® проявляет как антиоксидантные свойства, так и прооксидантные свойства, поскольку стимулирует клеточное дыхание, увеличивая продолжительность жизни и функциональную работоспособность иммунокомпетентных клеток в экстремальных условиях (воспаление, гипоксия, интоксикация и прочее). Выраженное противовоспалительное действие препарата Галавит® выгодно отличает его от других иммуномодуляторов, для которых характерно, как правило, провоспалительное действие. Кроме того, в отличие от кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, Галавит® не только не оказывает повреждающего воздействия на желудочно-кишечный тракт, но, напротив, обладает репаративными и противовоспалительными свойствами.

Контрольное изучение влагалищного микробиоценоза проводилось сразу после окончания лечения, РАР-мазки (тест Папаниколау) и ВПЧ-тестирование — через 6 и 12 месяцев.

Результаты исследования показали, что нормализация влагалищного микробиоценоза произошла у всех женщин. Через 6 месяцев ДНК ВПЧ не определялась в шейке матки у 22 пациенток (28,9%), а ЦИН I — у 16 пациенток (20,5%). Через 12 месяцев ДНК ВПЧ не определялась еще у 24 пациенток, а ЦИН I — еще у 19 пациенток. В целом без применения

деструктивных методов при наблюдении в течение года у пациенток репродуктивного возраста на фоне ПВИ и нарушенного микробиоценоза влагалища (бактериального вагиноза, специфического и неспецифического вагинита и цервицита) в общей сложности элиминация ВПЧ произошла в 58,9% случаев, а регрессия ЦИН — в 44,9% случаев.

Таким образом, результаты нашего предварительного несравнительного когортного исследования подтверждают литературные данные о том, что состояние микробиоценоза влагалища и его своевременная коррекция с дополнительным применением препаратов иммуномодулирующего и противовоспалительного действия положительно влияет на течение папилломавирусной инфекции (ПВИ и ЦИН I) у женщин. ■

Литература

1. Буданов П. В., Вороной С. В., Асланов А. Г. Принципы лечения папилломавирусной инфекции // *Вопр. гинекол., акуш., перинатал.* 2004. Т. 3. № 4. С. 70–75.
2. Исаков В. А., Ермоленко Д. К., Кутуева Ф. Р. и соавт. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. 2007, СПб—Великий Новгород. 64 с.
3. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Компания «Димитрейд График Групп». 2004. 180 с.
4. Кондриков Н. И. Патология матки. М.: Практическая медицина, 2008.
5. Краснополский В. И. и соавт. Папилломавирусная инфекция у девочек: Информационно-методическое письмо. М., 2011. 31 с.
6. Кулаков В. И., Паавонен Й., Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. М., 2008.
7. Прилепская В. Н., Роговская С. И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // *РМЖ.* 2007. Т. 16. № 3. С. 5–9.
8. Редькин Ю. В., Батурова О. Г. Клиническая эффективность комбинации препаратов пана-вир и индинол в лечении женщин с папилломавирусной инфекцией // *Terra medica Nova.* 2008. № 2. С. 36–41.
9. Шварц Г. Я., Прилепская В. Н., Мынбаев О. А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. М., 2011. 83 с.
10. Ocnishi H., Kosuzume H., Inaba H. et al. Mechanism of host defense suppression induced by viral infection: mode of action of Inosimplex as an antiviral agent // *Infect. Immun.* 1982. 38 (1). P. 245–250.

ГАЛАВИТ®

ПРЕПАРАТ С УНИКАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ И
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ

Комплексное лечение гинекологических заболеваний

- ✓ Воспалительные заболевания органов малого таза
- ✓ Урогенитальные инфекции
- ✓ Папилломавирусная инфекция
- ✓ Герпес-вирусная инфекция
- ✓ Профилактика осложнений в хирургии



- Сокращение сроков послеоперационной реабилитации
- Повышение эффективности основной терапии урогенитальных инфекций
- Сокращение длительности заболевания
- Увеличение продолжительности ремиссии
- Снижение частоты рецидивов

Перед назначением препарата следует внимательно ознакомиться с инструкцией.

За более подробной информацией обращайтесь в ЗАО «ЦСМ «Медикор». Тел.: +7 (499) 445-14-17

galavit.ru





Хронический эндометрит — проблема и решения

А. З. Хашукоева, доктор медицинских наук, профессор

Н. Д. Водяник, кандидат медицинских наук, доцент

С. А. Хлынова, кандидат медицинских наук

Е. А. Цомаева

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

Ключевые слова: хронический эндометрит, воспалительный процесс, бесплодие, эндометрий, микробиологическое исследование эндометрия, инфекционный агент, морфологическое исследование эндометрия, репродуктивная функция, эхография, гистероскопия.

В структуре гинекологической патологии у женщин репродуктивного возраста частота хронического эндометрита (ХЭ) по данным разных авторов составляет от 3% до 73% [3, 4]. Это связано, прежде всего, с трудностями морфологической верификации диагноза, различиями в исходно анализируемом материале и контингенте больных, значительной вариабельностью числа наблюдений. По нашим данным, частота ХЭ среди гинекологических больных составляет около 3%. В настоящее время актуальность проблемы ХЭ приобретает не только медицинское, но и социальное значение, поскольку данное заболевание часто приводит к нарушению репродуктивной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности (НБ), осложненного течения беременности и родов [1].

Хронический эндометрит — клинко-морфологический синдром, характеризующийся комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза,

приводящих к нарушению нормальной циклической трансформации и рецептивности ткани.

Среди пациенток с ХЭ 97,6% составляют женщины репродуктивного периода, что подчеркивает особую значимость данной патологии с точки зрения влияния на репродуктивную функцию [2].

У женщин с бесплодием ХЭ встречается в 12–68% случаев, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия. У больных с неудачными попытками ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ) частота ХЭ возрастает до 60% и более. Наибольшие показатели распространенности ХЭ отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности и составляют более 70% [5, 6].

По данным различных авторов, факторами риска развития ХЭ являются все инвазивные вмешательства в полости матки (гистероскопия, выскабливание полости матки, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, манипуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий и др.), инфекционно-воспалительные осложнения после беременностей и родов, использование внутриматочных спиралей (ВМС), инфекции влагали-

Контактная информация об авторах для переписки: azk05@mail.ru

ща и шейки матки, бактериальный вагиноз, деформации полости матки с нарушением циклического отторжения эндометрия, лучевая терапия в области органов малого таза [1, 7, 8].

В современных условиях эндометрит характеризуется рядом особенностей: изменением этиологической структуры с увеличением значимости вирусной и условно-патогенной флоры, ростом резистентности флоры к фармакотерапии, трансформацией клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения, длительными сроками терапии и высокой ее стоимостью [9]. Современная общепризнанная классификация ХЭ, выстроенная по этиологическому фактору, претерпела в последнее десятилетие значительные изменения в сторону расширения перечня специфических форм заболевания. Существуют вирусные (вирус папилломы человека — ВПЧ, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека), хламидийные, микоплазменные, грибковые, протозойные и паразитарные специфические эндометриты, отдельно выделен саркоидоз эндометрия [1, 10]. Для идентификации инфекционного агента обязательно проводить тщательное микробиологическое исследование соскоба эндометрия с определением чувствительности флоры к антибактериальным препаратам. В одной трети случаев при гистологически верифицированном ХЭ выявляются стерильные посевы эндометрия, что может свидетельствовать о важной роли условно-патогенной флоры в развитии воспалительного процесса или недостаточной детекции возбудителя, особенно в случае вирусной инвазии [11]. Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выраженным изменениям в структуре ткани, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность, а также вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани [12]. По различным данным, у больных с бесплодием частота ХЭ составляет в среднем 10% (от 7,8 до 15,4%). Среди женщин с верифицированным ХЭ в 60% случаев диагностируется бесплодие (в 22,1% — первичное бесплодие, в 36,5% — вторичное бесплодие), неудачные попытки ЭКО и переноса эмбрионов в анамнезе отмечены у 40% женщин [4, 12]. Клиническая картина ХЭ в значительной степени отражает глубину структурных и функциональных изменений в ткани эндометрия. Неполноценная циклическая трансформация эндометрия на фоне воспалительного процесса, нарушение процессов десквамации и регенерации функционального слоя эндометрия приводят к появлению основного симптома заболевания — маточных кровотечений (перименструальные, межменструальные). Достаточно постоянными являются жалобы на тянущие боли внизу живота, дисменорею и диспареунию, нередко отмечаются серозные и серозно-гноевидные бели. Среди клинических симптомов особое место занимает бесплодие (преимущественно вторичное), неудачные попытки ЭКО и НБ. Более половины пациенток в анамнезе имеют инвазивные вмешательства в полости матки и на органах малого таза. Часто хронический эндометрит сочетается с хроническим сальпингоофоритом и спаечным процессом в малом тазе. Важно отметить, что использование минимальных критериев для диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), предложенных CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США, 1993), информ-

мативно в случае с хроническим эндометритом только в 33% [7]. В целом у 35–40% пациенток какие-либо клинические симптомы заболевания отсутствуют [8, 13]. Диагностика ХЭ основана на анализе клинических симптомов, данных анамнеза, эхографической картины [2, 11]. Обязательным этапом диагностики заболевания является морфологическое исследование эндометрия [14]. Эхографические критерии ХЭ впервые разработаны профессором В. Н. Демидовым с соавт. (1993 г.). Исследование проводят дважды на 5–7 и 17–21 день менструального цикла. Часто при ХЭ полость матки после менструации расширена до 0,4–0,7 см, в ряде случаев имеется асимметричность расширения полости матки и неровность внутренней поверхности эндометрия. Изменение структуры эндометрия также выражается в возникновении в зоне срединного М-эха участков повышенной эхогенности различной величины и формы. Внутри участков выявляются отдельные зоны неправильной формы и сниженной эхогенности. Другой важный признак — наличие пузырьков газа, иногда с характерным акустическим эффектом «хвоста кометы». В базальном слое эндометрия часто визуализируются четкие гиперэхогенные образования диаметром до 0,1–0,2 см, представляющие собой очаги фиброза, склероза или кальциноза. Довольно редким, но важным признаком эндометрита является асимметрия толщины передней и задней стенок эндометрия. О наличии патологии свидетельствует также истончение М-эха во второй трети менструального цикла менее 0,6 см. У каждой пятой больной отмечается наличие нескольких из перечисленных признаков [15].

В настоящее время для диагностики внутриматочной патологии широко используется гистероскопия [16]. Наиболее частыми признаками воспалительного процесса в эндометрии являются: неравномерная толщина эндометрия — 30% случаев, полиповидные наростания — 32,2%, неравномерная окраска и гиперемия слизистой оболочки — 23% и 11,8%, точечные кровоизлияния — 9%, очаговая гипертрофия слизистой оболочки — 7%. Трудности гистероскопической интерпретации данных связаны с отсутствием типичных макроскопических признаков хронического эндометрита, с очаговым характером воспалительного процесса и стертыми формами заболевания [17]. По разным данным гистероскопия позволяет по макроскопическим признакам точно идентифицировать хронический эндометрит только в 16–35% случаев [7, 16]. При подозрении на ХЭ гистероскопия важна для исключения всего спектра внутриматочной патологии, но для верификации диагноза во всех случаях необходимо проведение морфологического исследования эндометрия [8]. «Золотым стандартом» диагностики ХЭ является морфологическое исследование эндометрия, которое должно быть обязательным звеном алгоритма обследования [7, 13]. Диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки производят в среднюю и позднюю фазу пролиферации, на 7–10 день менструального цикла. В последние годы общепринятыми критериями морфологической диагностики ХЭ являются [1]:

1. Воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются не только в базальном, но и во всех

отделах функционального слоя, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты.

2. Наличие плазматических клеток.
3. Очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки.
4. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике. Различия в трактовке гистологических особенностей ХЭ обусловлены наличием вариантов, которые определяются особенностями общей и тканевой реактивности, этиологическим фактором, продолжительностью заболевания, наличием обострений и степенью их выраженности [18].

Несмотря на значительное развитие фармакологической основы терапии, лечение ХЭ в настоящее время представляет значительные трудности для клиницистов [4].

Комплексная терапия ХЭ должна быть этиологически и патогенетически обоснованной, поэтапной и базироваться на результатах максимально тщательного обследования [5]. Алгоритм лечения должен учитывать все звенья патогенеза заболевания.

Необходимость использования этиотропных препаратов для элиминирования повреждающего агента или снижение вирусной активности не вызывает сомнения. Принимая во внимание, что почти в 70% случаев ВЗОМТ применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить этиологический фактор, эмпирическая антимикробная терапия при ХЭ всегда оправдана и приводит к достоверному уменьшению частоты клинических симптомов. При этом она должна обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая хламидии, гонококки, трихомонады, грамотрицательные факультативные бактерии, анаэробы, стрептококки и вирусы. Оправдано назначение нескольких курсов этиотропной терапии со сменой групп препаратов [5, 18].

Выбор группы лекарственных препаратов зависит от данных микробиологического исследования содержимого влагалища и полости матки, анамнестических указаний на использование антибактериальных препаратов в течение последнего года, от выраженности клинической симптоматики и обширности воспалительного процесса [16].

Основу базовой антибактериальной терапии должны составлять комбинации фторхинолонов и нитроимидазолов; цефалоспоринов III поколения, макролидов и нитроимидазолов, а также сочетание защищенных пенициллинов (амоксциллин/клавулановая кислота) с макролидами. При наличии вирусной инфекции (чаще вируса простого герпеса) в зависимости от клинической картины применяют современные аналоги нуклеозидов (Ацикловир или Валтрекс), как правило, в длительном режиме — в течение не менее 3–4 месяцев [3, 19].

Одновременно на основании данных иммунного и интерферонового статуса проводится коррекция иммунных нарушений [20].

Второй этап лечения ХЭ направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекция метаболических нарушений и последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата

эндометрия. Данный этап лечения крайне важен, должен быть продуманным и достаточно продолжительным [11].

Метаболическая терапия при ХЭ направлена на усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани, в том числе угнетение анаэробного гликолиза [4, 12]. С этой целью используются комплексные метаболические препараты, длительность приема которых должна составлять не менее 3–4 недель. Представителем данной группы препаратов является Актювегин, полученный посредством диализа и ультрафильтрации, в состав которого входят низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Актювегин активизирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта, накопления и усиления внутриклеточной утилизации глюкозы и кислорода, что приводит к ускорению метаболизма аденозинтрифосфата (АТФ) и повышению энергетических ресурсов клетки. Актювегин удобен для приема. Его выпускают и в таблетках, и в растворе для инъекций. Поэтому женщины, которые по каким-либо причинам не могут лечь в стационар или систематически приезжать на прием, принимают его дома по схеме, расписанной врачом. Актювегин таблетки принимают, не разжевывая, перед едой, запивая небольшим количеством жидкости, по 1 таблетке 2 раза в день в течение 30 дней [21]. При введении в форме инфузии к 200–300 мл основного раствора (0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор декстрозы) добавляют 10–20 мл Актювегина, раствор используют по следующей схеме: внутривенно через день в течение не менее двух недель. Скорость введения: около 2 мл/мин [22].

Положительное влияние Актювегина на кровообращение связано с улучшением доставки и утилизации кислорода, увеличением перфузии глюкозы и восстановлением аэробного метаболизма как в периферических тканях, так и в нейрональных структурах. Путем активации фермента супероксиддисмутазы препарат оказывает выраженное антиоксидантное и противоишемическое действие. Актювегин хорошо сочетается с другими лекарственными средствами, что очень удобно для комплексного лечения хронического эндометрита.

Традиционно в комплексной терапии ХЭ применяются физические факторы. Наиболее часто в комплексной терапии ХЭ применяют электроимпульсную терапию, интерференционные токи, переменное магнитное поле низкой частоты, ток надтональной частоты. Задачи физиотерапии при ХЭ заключаются в улучшении гемодинамики органов малого таза, стимуляции функции рецепторов, ускорении процессов регенерации эндометрия, повышении иммунологических свойств [4].

Дискуссионными остаются вопросы о целесообразности использования в комплексном лечении ХЭ циклической гормональной терапии. В настоящее время считается, что при хроническом эндометрите оправдано только дифференцированное назначение гормонотерапии при наличии гипопункции яичников или ановуляции. Потенциал к патологической регенерации ткани, который таит в себе хроническое воспаление, при назначении циклической заместительной гормональной терапии может быть усилен и реализован [3, 8].

Контроль эффективности терапевтических мероприятий должен проводиться не ранее чем через 2 месяца после окончания лечения с учетом эффекта последствие физио-

терапии [2, 5]. При этом оценивается динамика клинических симптомов, проводится ультразвуковое исследование матки (доплерометрия сосудов матки) и аспирационная биопсия эндометрия (на 7–10 день менструального цикла) с последующим морфологическим исследованием эндометрия [1, 11]. ■

Литература

1. Кузнецова А. В. Хронический эндометрит // Арх. патол. 2000; 3 (62): 48–52.
2. Краснопольский В. И., Серова О. Ф., Туманова В. А. и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004, № 5.
3. Sharkey A. M., Smith S. K. The endometrium as a cause of implantation failure // Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology. 2003; 17 (2): 289–307.
4. Сухих Г. Т., Шуриалина А. В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Шуриалина А. В., Ежова Л. С., Силантьева Е. С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. 2004. № 6. С. 54–56.
6. Стругацкий В. М., Силантьева Е. С. // Акуш. и гин. 2002; 6: 51–53.
7. Mount S., Mead P., Cooper K. Chlamydia trachomatis in the endometrium: can surgical pathologists identify plasma cell // Adv Anat Pathol. 2001; 8 (6): 327–329.
8. Stern R. A., Svoboda-Newman S. M., Frank T. S. Analysis of chronic endometritis for Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction // Hum Pathol. 1996; 27 (10): 1085–1088.
9. Eckert L. O., Hawes S. E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome // Am J Obstet Gynecol. 2002; 186 (4): 690–695.
10. Ingerslev H. J., Møller B. R. Chlamydia trachomatis in acute and chronic endometritis // Scand J Inf Dis. 1982.
11. Шуриалина А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2007. 37 с.
12. Glasser S. R., Aplin J. D. The endometrium. Taylor and Francis., 2002.
13. Чен П. Т. К., Гоулдстайн М., Роузенвэкс Э. Секреты репродуктивной медицины. Пер. с англ. Под общ. ред. акад. РАМН, проф. В. И. Кулакова. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
14. Buckley C. H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. Arnold., 2002.
15. Демидов В. Н., Гус А. И. Патология полости матки и эндометрия. ВМК. Практическое пособие. М., 2001; 16–21.
16. Подзолкова Н. М., Бархина Т. Г., Осадиев В. Б. и др. Роль панорамной и микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004, № 6.
17. Eisert W. G. Dipiridamol. Platelets/Ed. by Michelson A. D. Cambridge (USA), 2002. P. 215. Glasser S. R., Aplin J. D. The endometrium. Taylor and Francis., 2002.
18. Haggerty C. L., Ness R. B., Amortegui A. et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 188. P. 141–148.
19. Шубич М. Г., Авдеева М. Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса // Арх. патол. 1997; 2: 3–8.
20. Шуриалина А. В., Дубницкая Л. В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. № 1. С. 36–38.
21. Кулаков В. И., Шуриалина А. В. Хронический эндометрит // Гинекология. 2005. Т. 11. № 5, с. 18–20.
22. Сидорова И. С., Макаров И. О., Унянц А. Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; № 3, с. 21–24.



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

Эффективность патогенетически обоснованной терапии бесплодия у пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией и нормальной массой тела

Е. И. Манухина, кандидат медицинских наук, доцент

М. А. Геворкян, доктор медицинских наук, профессор

Е. М. Кузнецова

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: терапия бесплодия, надпочечниковая гиперандрогения, инсулинорезистентность, стимуляция овуляции, репродуктивный возраст, дисфункция коры надпочечников, синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, нормальная масса тела, нарушение менструального цикла, гирсутизм, генеративная функция.

Многочисленными исследованиями показана важная роль надпочечниковой гиперандрогении (НГА) в нарушении репродуктивной функции, что проявляется ранними потерями беременности и/или бесплодием [1, 4]. Такие пациентки составляют гетерогенную группу, поскольку нет унифицированной схемы патогенеза гиперпродукции андрогенов в надпочечниках. На сегодня изучены две основные причины усиления синтеза андрогенов в надпочечниках — это генетически обусловленный дефицит ферментов стероидогенеза, в частности при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), и нарушение нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при метаболическом синдроме (МС). Более того, избыточная продукция андрогенов в надпочечниках может быть и у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), т.е. речь идет о смешанном генезе гиперандрогении. При этом подчеркивается, что основным источником андрогенов являются поликистозные яичники. Повышенный

уровень 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) — андрогена, преимущественно синтезируемого в надпочечниках, отмечен более чем у 50% пациенток с СПКЯ [2, 10]. Была выдвинута гипотеза, что причиной гиперандрогении у некоторых пациенток с нормальной массой тела с СПКЯ является усиление стероидогенеза путем активации цитохрома P450c17 альфа — ключевого в биосинтезе андрогенов, который происходит по единому механизму, как в яичниках, так и в надпочечниках [3, 11]. Таким образом, «изолированная» НГА наблюдается не так часто.

В последние годы для диагностики ВДКН значительное место отводится пробе с адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Этот тест, по мнению большинства исследователей, является «золотым стандартом» в диагностике НГА, в частности ВДКН, но не может быть использован в широкой клинической практике. Поэтому выявление клинических, эхографических и эндокринно-метаболических особенностей у пациенток с НГА позволяет повысить эффективность терапии, направленной на восстановление генеративной функции.

Цель исследования — разработка методов диагностики и дифференци-

рованной патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление репродуктивного здоровья у больных с НГА и нормальной массой тела.

Материалы и методы исследований

Проведено обследование 89 пациенток с НГА и нормальной массой тела (индекс массы тела меньше 25) в возрасте от 23 до 35 лет, средний возраст составил $27,5 \pm 2,5$ года. Обязательным критерием включения было повышение в крови концентраций 17-ОНП — биохимического маркера НГА по сравнению с группой контроля. Группу контроля составили 20 практически здоровых женщин репродуктивного возраста с нормальной массой тела, средний возраст — $26,9 \pm 3,0$ лет.

При общеклиническом исследовании тщательно изучали жалобы и данные анамнеза, которые позволили предположить причины НГА.

При осмотре пациенток оценивали тип телосложения, степень развития вторичных половых признаков гирсутизма и других клинических проявлений гиперандрогении (акне, алопеция).

Исследование гормонов в сыворотке крови проводилось у всех обследован-

Контактная информация об авторах для переписки: katemanu@mail.ru

ных пациенток на 2–3 день цикла после самостоятельной или индуцированной гестагенами менструации цикла и включало определение гонадотропных гормонов — лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), а также пролактина, общего тестостерона, эстрадиола, прогестерона, 17-ОНП, ДГЭА-С, кортизола, инсулина иммунохемилюминисцентным методом на автоматическом анализаторе ACS 180.

Пробу с дексаметазоном (ДМ) проводили для выявления смешанной овариально-надпочечниковой гиперандрогении (ОНГА): определяли концентрации 17-ОНП, тестостерона и ДГЭА-С до и после приема ДМ в дозе 0,5 мг каждые 6 часов в течение 2 суток (всего 4 мг).

Пробу с Синакеном депо проводили также с целью дифференциальной диагностики источников гиперандрогении. Синактен депо в дозе 1 мг вводили в 8–9 часов утра внутримышечно, через 24 часа определяли уровни 17-ОНП, ДГЭА-С, тестостерона. Повышение уровня 17-ОНП, ДГЭА-С, тестостерона не менее чем в 6–8 раз служило дифференциально-диагностическим критерием в пользу НГА [8, 12], не менее чем в 5 раз — овариально-надпочечниковой гиперандрогении.

Диагностику инсулинорезистентности проводили с помощью глюкозотолерантного теста, при котором определяли концентрацию инсулина и глюкозы натощак и после приема 75 г глюкозы через 2 часа перорально. Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкооксидазным методом экспресс-анализа на портативном глюкометре.

Ультразвуковое исследование органов малого таза производили при помощи аппарата Combison с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5, 5,0 и 7,0 МГц.

Лапароскопию проводили 35 из обследованных больных по общепринятой методике.

Результаты исследования и их обсуждение

Основной мотивацией обращения у всех пациенток с НГА явилось нарушение генеративной функции: невы-

нашивание беременности (22,5%), вторичное бесплодие (16,3%), первичное бесплодие (51,3%). Нарушение менструального цикла отмечено у 91,3% пациенток, избыточное оволосение — у 87,5%.

Из анамнеза выяснили, что у всех обследованных больных частота перенесенных нейроинфекций и других экстрагенитальных заболеваний не выше, чем у женщин контрольной группы, что больше указывает на роль генетических факторов в дисрегуляции активности ферментов, участвующих в синтезе андрогенов.

Нарушение менструального цикла по типу олигоменореи с возраста менархе отмечено у большинства пациенток с нормальной массой тела (44,7%). Характер нарушения менструальной функции и время его появления с возраста менархе являются важным клиническим критерием СПКЯ и отмечены многими авторами [1, 2, 10]. Поскольку в исследование были включены пациентки с биохимическими критериями НГА, то эти данные косвенно свидетельствуют о смешанном генезе гиперандрогении.

Нарушения генеративной функции у большинства обследованных пациенток с нормальной массой тела характеризовались первичным бесплодием (63,8%) и невынашиванием беременности ранних сроков (25,5%).

Интерес представляют пациентки с нормальной массой тела (12,8%), у которых на фоне олигоменореи, что является отражением ановуляции, были беременностями без стимуляторов овуляции, которые закончились самопроизвольным прерыванием в I триместре. Ранее полагали, что у пациенток с СПКЯ не может быть овуляции и беременности, т.е. для них характерно первичное ановуляторное бесплодие. Однако в работах последних лет показано, что у некоторых пациенток с СПКЯ (так называемые «овулирующие» поликистозные яичники) могут быть беременности, но чаще они заканчиваются ранним выкидышем [6].

Гирсутизм пациентки отмечали с пубертатного периода, а степень выраженности гирсутизма по результатам настоящего исследования не коррелировала с уровнем общего тестостерона в крови, что согласуется с результатами других исследований [11].

Таким образом, результаты клинического обследования позволили выявить у 51,1% пациенток с нормальной массой тела нарушение менструального цикла, гирсутизм, первичное бесплодие с периода менархе, что может косвенно указывать на наличие у них СПКЯ. В 48,9% наблюдений были выявлены клинические признаки, характерные для ВДКН.

При трансвагинальной эхографии у 51,1% выявлены поликистозные яичники (ПКЯ): увеличение их объема в среднем до $18,6 \pm 1,4$ см³. При этом использовали общепринятые критерии диагностики СПКЯ [2, 10]. По мнению большинства исследователей, точность трансвагинальной эхографии в диагностике СПКЯ составляет до 96% [7, 10].

Таким образом, полученные данные не могут указывать на происхождение надпочечниковой гиперандрогении, но выявление поликистозных яичников свидетельствует о дополнительном источнике андрогенов, т.е. о смешанном генезе гиперандрогении у 51,1% пациенток.

Гормональные исследования. Известно, что основным маркером НГА при ВДКН является 17-ОНП [7], а среди пациенток с СПКЯ примерно у каждой третьей имеет место смешанная ОНГА [11, 12]. Поэтому более детально проанализированы результаты гормональных исследований по этому показателю и данным эхографии (рис.).

Как видно из представленных данных, у пациенток с мультифолликулярными яичниками (МФЯ), выявленными при эхографии, достоверно более высокие концентрации 17-ОНП, что может косвенно указывать на ВДКН. У пациенток с ПКЯ также достоверно более высокие концентрации 17-ОНП по сравнению с контролем, но ниже, чем у пациенток с МФЯ. Повышенные уровни 17-ОНП при СПКЯ закономерны, поскольку этот метаболит является предшественником в биосинтезе овариальных андрогенов. У нормально овулирующих пациенток содержание в крови 17-ОНП было достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Полученные данные диктуют проведение у этих пациенток гормональных проб для выявления или исключения неклассических форм ВДКН.

Таблица 1

Содержание гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови обследованных больных с НГА и нормальной массой тела		
Уровни гормонов	НГА с нормальной массой тела (n = 89)	Контроль (n = 20), ИМТ < 25
ЛГ, МЕ/л	12,1 ± 2,5*	6,4 ± 0,3
ФСГ, МЕ/л	5,2 ± 0,5	5,3 ± 0,1
ЛГ/ФСГ	2,4 ± 0,24*	1,2 ± 0,2
Пролактин, мМЕ/л	254,2 ± 13,6	209,3 ± 5,5
Общий Т, нмоль/л	2,8 ± 0,3*	1,3 ± 0,5
Эстрадиол Э ₂ , пмоль/л	241,1 ± 16,3	274,1 ± 12,0
17-ОНП, нг/мл	3,3 ± 1,2*	0,9 ± 0,3
ДГЭА-С, мг/дл	265,1 ± 30,7*	172,9 ± 20,3
Кортизол, нмоль/л	248,2 ± 15,2	238,2 ± 9,7
ПССГ, нмоль/л	31,2 ± 3,1*	42,3 ± 5,1
ИСА (индекс свободных андрогенов)	8,9 ± 2,1*	3,2 ± 1,2

*p < 0,05.

Таблица 2

Результаты пробы с дексаметазоном и Синакеном депо		
Уровни гормонов (базальные, после пробы)	С нормальной массой тела (n = 89)	
	НГА (n = 44)	ОНГА (n = 45)
17-ОНП, нг/мл	3,6 ± 1,1	2,4 ± 0,3
Проба с дексаметазоном	2,9 ± 1,3	4,9 ± 2,1
Проба с Синакеном депо	22,3 ± 4,6	9,8 ± 1,9
ДГЭА-С, мг/дл	425,1 ± 41,6	320,7 ± 48,3
Проба с дексаметазоном	168,3 ± 21,4	109,3 ± 21,4
Проба с Синакеном депо	4356,1 ± 125,9	954,1 ± 57,8
Общий Т, нг/дл	119,5 ± 27,3	132,6 ± 31,4
Проба с дексаметазоном	37,6 ± 9,1	86,1 ± 12,4
Проба с Синакеном депо	713,8 ± 45,2	371 ± 29,9

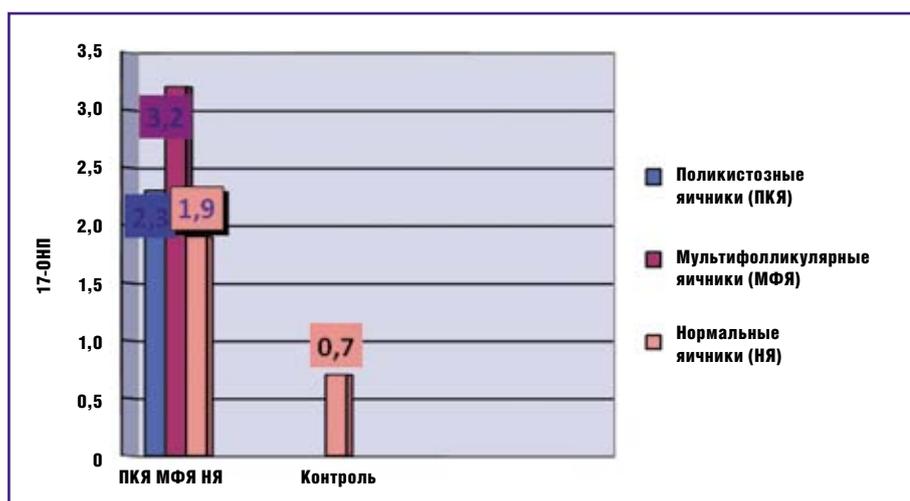


Рис. Содержание 17-ОНП в сыворотке крови больных с НГА в зависимости от данных УЗИ

С целью выявления источника гиперпродукции андрогенов проводили гормональные пробы с дексаметазо-

ном и АКТГ (Синактен депо), суммарные результаты которых, по мнению ряда исследований, повышают диагно-

стическую значимость [9]. Результаты гормональных исследований (табл. 1) и функциональных проб (табл. 2) показали, что гиперандрогения была представлена не только надпочечниковой (48,9%), но и смешанной — овариально-надпочечниковой (51,1%). У всех обследованных пациенток уровни 17-ОНП, ДГЭА-С, тестостерона были достоверно выше, чем в группе контроля (p > 0,05).

Анализ результатов исследования уровней гонадотропинов показал, что у всех пациенток с ОНГА (при врожденной дисфункции коры надпочечников уровень ЛГ не может быть высоким) концентрации ЛГ были достоверно выше, чем в контрольной группе. Данный факт свидетельствует о том, что, независимо от причины ОНГА, у большинства пациенток имеются признаки нарушения гонадотропной,

а следовательно, и овариальной функции, что подтверждают другие исследователи [7].

Известно, что большинство пациенток с гиперандрогенией инсулинорезистентны независимо от сопутствующего ожирения [4]. У всех инсулинорезистентных больных достоверно выше были концентрации общего тестостерона, что является следствием усиления продукции андрогенов в результате как непосредственного действия инсулина путем усугубления ЛГ-зависимого синтеза тестостерона в поликистозных яичниках, так и опосредованного в результате подавления продукции полового стероидсвязывающего глобулина (ПССГ) в печени, что приводит к повышению биологической активности тестостерона [3].

Метаболические исследования с определением концентраций инсулина и глюкозы натощак и в процессе проведения глюкозотолерантного теста выявили инсулинорезистентность у 9% (n = 4) больных с ВДКН и у 40,3% (n = 18) с СПКЯ, что согласуется с результатами других исследований [4].

Всем пациенткам с НГА было проведено генетическое исследование на предмет выявления наиболее частых мутаций гена CYP21 методом аллель-специфической ПЦР (CYP1/CYP21, P30L, 12spl, E3del, 1172N, кластер E6, V281L, Q318X, R356W, P453S) в лаборатории Центра иммунологии и репродукции (г. Москва). У всех пациенток данной группы были выявлены мутации гена CYP21, характерные для ВДКН. У подавляющего большинства больных 82% (n = 36) определялась мутация V281L.

Диагностика гиперандрогении, в частности выявление причины формирования надпочечниковой гиперпродукции андрогенов, представляет определенные трудности. На сегодня наиболее точный тест для диагностики НГА является проба с АКТГ, а яичниковой — проба с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) при одновременном подавлении функции яичников и надпочечников соответственно, что не доступно для широкого использования в практике [9]. Поэтому были проанализированы представленные выше результаты проведенного комплекса

клинико-лабораторных исследований для выявления дифференциально-диагностических критериев различных форм НГА, которые позволили определить источник гиперандрогении у пациенток с нормальной массой тела — ВДКН (48,9%) и СПКЯ (51,1%).

На основании полученных результатов разработана дифференцированная патогенетически обоснованная терапия, направленная на снижение синтеза андрогенов и восстановление генеративной функции.

У инсулинорезистентных пациенток с нормальной массой тела единственным методом повышения чувствительности к инсулину является терапия метформином, которую проводили в течение 6 мес с положительным эффектом.

Вторым этапом пациенткам с ВДКН назначали метипред (в дозе 4 мг в сутки), который является патогенетически обоснованным методом лечения. При наступлении беременности продолжали терапию метипредом под контролем 17-ОНП. Применение глюкокортикоидов у пациенток с СПКЯ не оправдано, т. к. повышенный синтез андрогенов происходит за счет гиперактивности 17-альфа-гидроксилазы и не решает проблемы, а, наоборот, способно только усугубить имеющуюся при СПКЯ инсулинорезистентность [5, 13]. Всем пациенткам с СПКЯ и нормальной массой тела проводили стимуляцию овуляции кломифеном. При отсутствии беременности следующим этапом рекомендовали лапароскопию.

В результате комплексной поэтапной терапии у большинства пациенток наступила беременность.

Суммарная эффективность комплексного лечения, направленного на восстановление генеративной функции у больных с НГА, составила 81,2%. Частота невынашивания беременности была не выше, чем в популяции, — 3,8%.

Таким образом, можно заключить, что патогенетическое лечение нарушений функции надпочечников улучшило результаты различных методов стимуляции овуляции, направленных на восстановление генеративной функции. Кроме того, эффективность комплексной терапии выше при НГА (ВДКН) по сравнению с пациентками с овариально-надпочечниковой гиперандрогенией (СПКЯ), что свидетельствует о более выраженных нарушениях репродуктив-

ной функции у больных со смешанным генетически обусловленным генозом гиперандрогении. ■

Литература

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). М.: Медицина, 2002. 751 с.
2. Геворкян М. А. Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2001.
3. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М., 2002. С. 2–40.
4. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Чагай Н. Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. М., 2006. С. 24–99.
5. Мельниченко Г. А., Семичева Т. В., Фадеев В. В., Чеботникова Т. В. Применение глюкокортикоидов во время беременности // Вестник репродуктивного здоровья. 2008, 7, с. 7–17.
6. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М., 2002. 304 с.
7. Чагай Н. Б., Фадеев В. В. Сложности дифференциальной диагностики и терапии неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. 2009, 3, с. 93–98.
8. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen Excess Society guideline // J Clin Endocrinol. 2006, 91, p. 4237–4245.
9. Azziz R., Hincapite L. A., Knochenhauer E. S., Dewailly D., Fox L., Boots L. R. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study // Fertility and Sterility. 1999, 72, p. 915–925.
10. Homburg R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome // Springer US. 2009, p. 238.
11. Marcondes J. A. Hirsutism: differential diagnosis // Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006, 50 (6), p. 1108–1116.
12. New M. I. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, 91, p. 4205–4214.
13. Van den Akker E. S., Stikkelbroeck M. M., Menheere P. P. Successful treatment and pregnancy in a women with non-classic form of congenital adrenal hyperplasia // Ned Tijdschr Geneesk. 2002, 146 (6), p. 246–249.

Вирусный гепатит С у беременных: современная проблема акушерства

В. Н. Кузьмин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: вирусный гепатит С, беременные, акушерство, РНК-вирус, путь передачи вируса, хроническое заболевание печени, инфицирование, роды, грудное молоко, антитела, антивирусная терапия.

Вирусный гепатит С (HCV) является одной из самых актуальных и неразрешенных проблем, что определяется особой тяжестью течения и широкой распространенностью заболевания. Актуальность проблемы становится еще более значимой в акушерстве и педиатрии в связи с неуклонным нарастанием удельного веса заболевания, высоким риском внутриутробного заражения и возможностью инфицирования новорожденного в родах и послеродовом периоде.

Возбудитель гепатита С является одноклеточным РНК-вирусом, который принадлежит к отдельному роду семейства флавивирусов. Различная последовательность нуклеотидов образует по меньшей мере шесть генотипов. Хотя вирус гепатита С встречается во всех странах мира, его распространенность, а также структура генотипов варьирует. Например, в Европе и США наличие антител к вирусу гепатита С обнаружено у 1–2% населения, в то время как в Египте примерно 15% имеют положительную реакцию на эти антитела. Помимо сексуальных контактов и вертикальной передачи (от инфицированной матери к ее ребенку), гепатит С передается также через кровь. Раньше его главным источником были донорская кровь и препараты крови, но теперь он практически ликвидирован благодаря введению проверок донорской крови. Большая часть новых инфицированных происходит у наркоманов, использующих нестерильные шприцы. При сексуальных контактах возможная передача вируса варьирует, например, у индивидуумов, поддерживающих стабильные моногамные отношения с инфицированным партнером, риск заражения

меньше, чем у лиц с несколькими сексуальными партнерами. Исследование, проведенное в Испании, показало, что факторами риска наличия положительной реакции на антитела к вирусу гепатита С являются незащищенные внебрачные половые контакты. Считается, что риск приобретения инфекции гепатита С возрастает с ростом числа сексуальных партнеров. Проявления острого инфекционного гепатита С не являются клинически ярко выраженными, и только у незначительного числа пациентов возникает желтуха. Однако инфекция приобретает хронический характер примерно в 85% случаев, и тогда практически у всех пациентов развиваются гистологические признаки хронического гепатита. Кроме этого, примерно у 20% больных спустя 10–20 лет после первичного инфицирования развивается цирроз печени. К числу осложнений этого заболевания также относятся злокачественная гепатома и экстрагепатические симптомы.

Поскольку в тканевой культуре размножение вируса происходит медленно и не существует систем обнаружения антигена, клиническая диагностика сводится либо к определению серологической реакции на гепатит (антитела к вирусу гепатита С (анти-HCV)), либо к обнаружению вирусного генома (РНК вируса гепатита С). Первое поколение серологических проб тестировалось на антитела с использованием неструктурного белка С100. Хотя эти анализы не были достаточно чувствительны и специфичны, благодаря им в ходе проверки донорской крови была значительно снижена распространенность посттрансфузионного гепатита ни-А и ни-В. Включение во второе и последующие поколения анализов различных видов антигенов (структурных и неструктурных) улучшило их чувствительность и специфичность. Несмотря

на это, по-прежнему значительной проблемой остается получение ложноположительных результатов, особенно у населения из группы невысокого риска заражения, например у доноров крови. Специфичность серологической реактивности иммуноферментного анализа (точнее, иммуносорбентного анализа с ферментной меткой) обычно подтверждается дополнительными анализами, например, исследованиями методом рекомбинантного иммуноблота. Обнаружение анти-HCV применяется для диагностики инфекции у пациентов с хроническим гепатитом, циррозом печени, злокачественной гепатомой, а также для проверки донорской крови и органов. Однако развитие антител, достаточное для их выявления, иногда происходит спустя несколько месяцев после острой инфекции гепатита С, поэтому одним из недостатков существующих серологических анализов является их неспособность обнаружить острую инфекцию гепатита этого типа.

Острый гепатит С диагностируется путем выявления вирусного генома с использованием полимеразной цепной реакции. РНК вируса гепатита С можно обнаружить в сыворотке крови пациента до начала сероконверсии. Поскольку гепатит С вызывается РНК-вирусом, вирусным геном должен быть транскрипирован в ДНК (обратная транскрипция — реакция полимеризации), пока он не размножится путем единичной или двойной цепной реакции полимеризации. Совсем недавно были разработаны анализы на определение числа вирусных геномов. Исчисление вирусных геномов имеет важное значение для наблюдения за реакцией на антивирусную терапию и оценки инфективности индивида. Последнее напрямую связано с передачей вируса гепатита С от матери к ребенку.

Скрининг на антитела к вирусу гепатита С во время беременности. В настоящее

время широко применяются антенатальные программы скрининга на гепатит В и ВИЧ-инфекции. Внедрение аналогичной программы для гепатита С заслуживает дополнительного обсуждения. Здесь необходимо учитывать распространенность данной инфекции и профилактические меры, направленные на охрану здоровья новорожденных. В США и Европе распространенность у населения антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови составляет 1%. Если интенсивность вертикальной передачи приблизительно равна 5% (хотя она различна в зависимости от клинических условий), то потребуются скрининг 2000 беременных женщин для выявления одного случая вертикальной передачи вируса. Затраты на тестирование на гепатит С также означают, что внедрение универсальных программ скрининга у беременных наложит значительное финансовое бремя на клиники. В качестве альтернативной стратегии можно предложить обследование женщин из группы высокого риска заражения этим вирусом (например, наркоманок, пользующихся шприцом; инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирусом гепатита В, и тех, кому сделали переливание крови до введения проверок донорской крови) и их тестирование на антитела к вирусу гепатита С во время беременности. Производить клинический анамнез приступов острого гепатита в данном случае не нужно, так как у большинства инфицированных не будет никаких симптомов. В поддержку таких адресных программ скрининга выступает тот факт, что наркоманы, пользующиеся шприцом, в настоящее время составляют большую часть новых инфицированных в США. Однако этот подход критикуется с той точки зрения, что 50% больных в регионе не будет выявлено, так как в группу, подверженную факторам риска заражения, входит примерно половина всех инфицированных. Несмотря на это, с нашей точки зрения программы скрининга должны проводиться как минимум среди беременных женщин, предполагая их распространение в будущем на более широкие слои населения.

Принципы лечения. С различными результатами для лечения гепатита С применяются альфа- и реже бета-интерферон. В целом у 15–20% пациентов, получавших альфа-интерферон в течение 6 месяцев, развивается долговременная реакция (в виде нормализованной аминотрансферазы сыворотки крови и отсутствия РНК вируса гепатита С в сыворотке в конце и в течение 6 месяцев после

терапии). Лечение обычно назначают пациентам с постоянно повышенным уровнем содержания аминотрансферазы и гистологическим подтверждением хронического гепатита. Слабую реакцию на терапию связывают с циррозом печени, высоким содержанием РНК вируса гепатита С в сыворотке крови до начала лечения и генотипом 1 вируса гепатита С. В качестве дополнительных лечебных мероприятий использовались другие препараты — в настоящее время особенно широко применяется рибавирин, аналог нуклеозидов. Считается, что сочетание препаратов сможет значительно улучшить темпы выздоровления, что подтверждается результатами одного обследования, где применение одного интерферона сравнивалось с комбинацией интерферона и рибавирина и в итоге результаты улучшились с 18% до 36%.

Лечение женщин во время беременности

Для лечения беременных женщин, инфицированных вирусом гепатита С, должна проводиться общая оценка здоровья матери. Прежде всего необходимо обследовать женщину на наличие характерных признаков хронических заболеваний печени. При отсутствии печеночной недостаточности, после рождения ребенка проводится более подробное гепатологическое обследование. Общие рекомендации во время беременности включают в себя информацию о незначительном риске заражения половым путем и практические советы относительно того, как избежать бытовой передачи вируса через кровь (например, пользоваться только своими зубными щетками и бритвами, аккуратно перевязывать ранки и т. д.). Что касается возможности заражения половым путем, то при наличии в семье инфицированного больного рекомендуется протестировать родственников хотя бы раз на анти-НСV. Хотя принятие решения об использовании презерватива целиком зависит от супружеской пары, необходимо подчеркнуть, что передача вируса гепатита С при сексуальных контактах в стабильных семейных парах маловероятна и происходит достаточно редко.

Инфицированная беременная женщина должна знать, каким образом наличие заболевания повлияет на беременность и рождение ребенка, а также на возможность его инфицирования. В исследованиях сообщалось о передаче вируса гепатита С от матери к ребенку, при этом указывалась разная частота его передачи (от 0% до 41%). В целом счи-

тается, что 5% инфицированных матерей, которые не инфицированы ВИЧ, передают инфекцию новорожденным. Вирусная отягощенность матери является важным фактором риска при вертикальной передаче: известно, что ее вероятность больше, если концентрация РНК вируса гепатита С в сыворотке крови матери больше 106–107 copies/ml. Сопоставление степени передачи вируса по материалам различных клиник показало, что только у 2 из 30 женщин, передавших инфекцию ребенку, вирусная нагрузка составила меньше 106 copies/ml. Если пациентка одновременно ВИЧ-инфицирована, то это повышает степень вероятности передачи вируса гепатита С (от 3,7% среди пациенток с гепатитом С до 15,5% среди женщин, инфицированных помимо этого вирусом иммунодефицита человека), возможно, по причине возросшего уровня РНК вируса гепатита С у матери. Поэтому в течение беременности необходимо измерять вирусную нагрузку матери, предположительно в первом и третьем триместрах. Это позволило бы более точно оценить риск возможной передачи инфекции новорожденному. Там, где это возможно, не следует использовать пренатальные диагностические методики, из-за потенциальной возможности внутриутробной передачи инфекции. Их проведение необходимо всесторонне обосновать, а женщину соответственно оповестить об этом. При этом отсутствуют данные, что во время беременности при острой или хронической инфекции гепатита С повышается риск акушерских осложнений, включая аборт, мертворождения, преждевременные роды или врожденные пороки. В отчете о документированном случае острого гепатита С во втором триместре беременности не сообщалось о передаче инфекции от матери к ребенку. Роль антивирусной терапии во время беременности требует дальнейшего изучения. В теории снижение вирусной нагрузки гепатитом С должно понизить риск вертикальной передачи. При этом интерферон и рибавирин не применялись для лечения беременных женщин, хотя альфа-интерферон использовался для лечения хронического миелогенного лейкоза у беременных. Такие пациентки с гематологическими злокачественными заболеваниями хорошо переносят альфа-интерферон, и дети рождаются нормальными. Существует возможность, что в будущем будет осуществляться терапия беременных, инфицированных вирусом гепатита С с высоким титром.

Тактика ведения родов у женщин с вирусным гепатитом С

Оптимальный способ родов инфицированных женщин окончательно не определен. По данным итальянских ученых степень передачи инфекции меньше при родах с помощью кесарева сечения, по сравнению с родами через естественные родовые пути (6% против 32%). По данным другого исследования 5,6% детей, рожденных после кесарева сечения, также были инфицированы гепатитом С по сравнению с 13,9%, родившихся через естественные родовые пути. Эта информация должна предоставляться беременным женщинам, инфицированным гепатитом С, при этом, вне зависимости выберет она кесарево сечение или нет, важно, чтобы это происходило на добровольной основе. Это помогло бы оптимизировать процесс предупреждения передачи инфекции ребенку. При принятии решения важно знать вирусную нагрузку гепатитом С у матери. Женщинам с вирусной нагрузкой больше 106–107 copies/ml рекомендуется кесарево сечение в качестве оптимального способа родовспоможения. Если женщина решит рожать через естественные родовые пути, необходимо, чтобы возможность заражения ребенка была минимизирована.

Кормление грудью

Этот вопрос необходимо подробно обсудить с инфицированной матерью. По данным исследований японских и немецких ученых, РНК вируса гепатита С не была обнаружена в грудном молоке. В другой работе было исследовано грудное молоко 34 инфицированных женщин и результат был аналогичным. Однако по другим данным РНК вируса гепатита С были обнаружены в грудном молоке. Возможная передача вируса гепатита С через грудное молоко не подтверждается результатами исследований, и кроме этого концентрация РНК вируса гепатита С в грудном молоке была значительно ниже, чем в сыворотке крови. Поэтому научных подтверждений того, что кормление грудью представляет собой дополнительный риск для ребенка, не существует. Однако необходимо помнить, что такие вирусные инфекции, как ВИЧ и человеческий лимфоцитный лейкоз-лимфома-1 (HTLV-1), могут передаваться через грудное молоко. Беременная инфицированная женщина должна это знать и сделать свой выбор относительно кормления грудью.

Наблюдение за состоянием здоровья ребенка после рождения

За состоянием здоровья ребенка, рожденного от инфицированной матери, необходимо наблюдать в постнатальном периоде. Это позволит выявить инфицированных детей, наблюдать за ними и, если потребуется, лечить. В идеальных условиях это должно производиться специалистами, обладающими опытом в диагностике и лечении инфекционных заболеваний у маленьких детей. По мнению авторов тестирование на анти-НСV и РНК вируса гепатита С должно проводиться в возрасте 1, 3, 6 и 12 месяцев. Отсутствие РНК вируса гепатита С во всех пробах, а также свидетельств распада приобретенных материнских антител является точным доказательством того, что ребенок не инфицирован. Однако интерпретация результатов у новорожденных должна проводиться очень осторожно: наличие РНК вируса гепатита С при отсутствии частной реакции на антитела было описано у некоторых детей, свидетельствуя о том, что у новорожденных может развиваться серонегативная хроническая инфекция гепатита С. Также считается, что перинатальная приобретенная инфекция гепатита С не вылечивается, и в результате хронический гепатит развивается у большинства детей. До сих пор не существует какого-либо подтверждения тому, что применение иммуноглобулина или антивирусных препаратов (интерферона, рибавирина), например, после занесения крови в ранку или у новорожденных, снижает риск заражения. В отличие от ВИЧ-инфицированных, дети, рожденные от матерей с положительной реакцией на гепатит С, не обязательно подлежат терапевтическому вмешательству. Таким образом, заражение вирусным гепатитом С может быть парентеральным, полученным при половых контактах (хотя случаи заражения происходят редко), или вертикальным, переданным от матери к ребенку. Поэтому акушерам важно знать об этом вирусе, особенно о его проявлениях у беременных женщин. Антенатальное наблюдение за здоровьем инфицированных женщин во время беременности должно быть особым, а в качестве способа родоразрешения должно рассматриваться кесарево сечение (по добровольному выбору матери). Риск передачи вируса в результате кормления грудью представляется очень незначительным. Педиатр должен наблюдать за здоровьем такого ребенка, уделяя особое внимание проявлениям инфекционных заболеваний. Поэтому проведение скринингового

обследования с использованием информативных средств диагностики должно быть обязательным условием при построении эффективной системы профилактики и охраны здоровья матери и ребенка. ■

Литература

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь «Вирусные гепатиты». М.: Амипресс. 1999.
2. Бойченко М.Н. Гепаднавирусы (сем. *Hepadnaviridae*, вирус гепатита В). Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник / Под ред. Воробьева А.А. М.: МИА, 2004. 691 с.
3. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Шехтман М.М., Сухих Г.Т. Вирусные хронические заболевания печени и беременность // Акуш. и гин. 1993. № 2. С. 20–24.
4. Кузьмин В.Н., Адамьян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. М., 2005. 174 с.
5. Малышев Н.А., Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А. Методические рекомендации. Вирусные гепатиты. Пособие для пациентов.
6. Онищенко Г.Г., Черепов В.М. О санитарно-гигиеническом благополучии в Восточной и Западной Сибири и мерах по его стабилизации, принимаемых в рамках ассоциации «Сибирское соглашение» // Здравоохранение Российской Федерации. 2000. № 2. С. 32–38.
7. Шехтман М.М. Клинико-иммунологические варианты острых вирусных гепатитов и беременность // Гинекология. 2004, т. 6, № 1.
8. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. Медицина, 2003, 543 с.
9. Beasley R. P., Hwang L.-Y. Epidemiology of hepatocellular carcinoma, Vyas G. N., Dienstag J. L., Hoofnagle J. H. eds. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Orlando, FL: Grime & Stratton, 1984. P. 209–224.
10. Berenguer M., Wright T. L. Hepatitis B and C viruses: molecular identification and targeted antiviral therapies // *Proc Assoc Am Physicians*. 1998. Vol. 110 (2). P. 98–112.
11. Brown J. L., Carman W. F., Thomas H. C. The hepatitis B virus // *Clin Gastroenterol*. 1990. Vol. 4. P. 721–746.
12. Faucher P., Batallan A., Bastian H., Matheron S., Morau G., Madelenat P., Benfija J. L. Management of pregnant women infected with HIV at Bichat Hospital between 1990 and 1998: analysis of 202 pregnancies // *Gynecol Obstet Fertil*. 2001. Vol. 29 (3). P. 211–25.
13. Hiratsuka M., Minakami H., Koshizuka S., Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus // *J. Perinat. Med*. 2000. Vol. 28. P. 372–376.
14. Johnson M.A., Moore K. H., Yuen G.J., Bye A., Pakes G. E. Clinical pharmacokinetics of lamivudine // *Clin Pharmacokinet*. 1999. Vol. 36 (1). P. 41–66.
15. Ranger-Rogez S., Alain S., Denis F. Hepatitis viruses: mother to child transmission // *Pathol Biol (Paris)*. 2002. Vol. 50 (9). P. 568–75.
16. Steven M. M. Pregnancy and liver disease // *Gut*. 1981. Vol. 22. P. 592–614.

Остерепар® – новый алендронат от компании «АКРИХИН»

В октябре 2011 года один из ведущих отечественных производителей «АКРИХИН» представил свой новый продукт – Остерепар®. Действующим веществом Остерепара® является алендроновая кислота – бисфосфонат, рекомендованный как препарат первой линии терапии постменопаузального остеопороза. Остерепар® входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и выводится на российский рынок в рамках стратегии компании «АКРИХИН» по обеспечению пациентов доступными препаратами.

Остеопороз – системное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушениями микроархитектоники костной ткани, которое приводит к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов. По данным Всемирной Организации Здравоохранения среди неинфекционных заболеваний остеопороз занимает четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарного диабета. Согласно исследованиям НИИ ревматологии РАМН, в РФ остеопороз имеют 33,8% женщин и 26,9% мужчин старше 50 лет, у 43,3% женщин и 44,1% мужчин определяются признаки остеопении. Таким образом, остеопорозом в России страдает 14 млн человек, у 20 млн состояние минеральной плотности кости соответствует остеопении и 34 млн жителей страны имеют риск низкоэнергетических переломов. Именно переломы определяют медицинскую и медико-социальную значимость заболевания, в том числе повышение смертности и инвалидизации.

Важная особенность остеопороза состоит в том, что заболевание поражает преимущественно лиц пожилого и старческого возраста, которые являются наиболее финансово уязвимыми. Учитывая достаточно высокую стоимость представленных в РФ средств для лечения остеопороза, а также необходимость длительной терапии (не менее трех лет),

довольно часто решающим фактором при назначении препарата становится его ценовая доступность. «АКРИХИН» предложил медицинскому сообществу Остерепар® – алендронат, отвечающий критерию ценовой доступности при высоком качестве и эффективности: препарат в 2–4 раза доступнее имеющихся на рынке дженериковых и оригинальных лекарственных средств. Остерепар® выпускается в таблетках для приема внутрь. Рекомендованный режим дозирования – 70 мг 1 раз

в неделю. Проведенное изучение биоэквивалентности Остерепара® с оригинальным алендронатом показало, что тестируемый препарат биоэквивалентен референсному.

Остерепар® производится компанией Polpharma (Польша), стратегическим партнером «АКРИХИН». В свою очередь на российском фармрынке «АКРИХИН» будет обеспечивать маркетинг и дистрибьюцию препарата. За дополнительной информацией обращайтесь: «АКРИХИН», www.akrikhin.ru.

Остерепар®
Современное доступно!

Факт №3.
Бисфосфонаты – препараты первой линии терапии постменопаузального остеопороза

Факт №2.
Последствия переломов шейки бедренной кости: летальность в течение года – 30%

Факт №1.
«Остеопороз – безмолвная эпидемия»: вовлечена каждая третья женщина после 50 лет, первый признак – переломы

Факт №4.
Алендроновая кислота достоверно повышает плотность кости и предупреждает переломы

Факт №5.
«Остерепар®» – европейский алендронат теперь в России по феноменально доступной цене

5
ФАКТОВ
ОБ ОСТЕОПОРОЗЕ

Увеличивает МПК и предупреждает переломы
Удобен в применении – приём 1 раз в неделю
Биоэквивалентен оригинальному алендронату

За дополнительной информацией следует обращаться:
ОАО «АКРИХИН», тел. +7 (495) 721 36 97, www.akrikhin.ru

polpharma



Комбинированная оральная контрацепция

А. Л. Верткин, доктор медицинских наук, профессор

М. М. Сонова, доктор медицинских наук

А. С. Скотников, кандидат медицинских наук

А. В. Носова

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: контрацепция, обмен веществ, беременность, репродуктивный возраст, менструальный цикл, эндометрий, эстроген, прогестаген, эстрогения, индекс Перла.

Согласно печальной статистике в России сохраняется высокая частота аборт, в том числе при первой беременности. В связи с этим остро встает вопрос о современных методах эффективной и безопасной контрацепции, который всегда был и остается широко дискуссионным! Одни утверждают, что контрацепция — это великий грех, другие убеждают, что контрацепция необходима, более того, она полезна для здоровья...

Несмотря на все споры, представление о профилактике нежелательной беременности незначительно отличается от знаний женщин, живших сотни лет назад, отбивавшихся от аистов, которые приносили им детей (рис.).

Еще в 1933 году Раймонд Перл открыл индекс, показывающий эффективность различных методов контрацепции, который был равен числу незапланированных зачатий в течение одного года у 100 женщин при использовании того или иного противозачаточного метода. Чем ниже был этот показатель, тем более надежным являлся метод контрацепции.

С целью определения информированности женщин о различных методах контрацепции (в качестве критерия надежности использован индекс Перла) авторы провели анкетирование 50 врачей-терапевтов в возрасте от 25 до 45 лет, результаты которого представлены в табл. 1–4.

Так, среди ответов по поводу способов естественной контрацепции большая половина респондентов (56%)



Рис. Надпись на открытке XIX века гласит: «Злодей по-прежнему преследует ее»

ответила, что наиболее надежным методом является прерванный половой акт, четверть — календарный метод и 16% — использование презервативов. Многие современные женщины, дабы не обременять себя регулярным приемом препаратов в связи с частым отсутствием постоянного полового партнера и регулярной половой жизни, боясь каких-либо побочных действий, отдают предпочтение барьерным методам контрацепции (табл. 2).

Среди методов барьерной контрацепции 62% опрошенных женщин выбрали мужские презервативы, 30% — диафрагму, 4% — колпачки и 2% — женские презервативы и колпачки. Что касается химической и хирургической

Таблица 1

Сравнение методов естественной контрацепции		
Метод	Характеристика метода	Индекс Перла
Температурный метод	Измерение базальной температуры и ведение графика	0,8–3
Цервикальный метод (метод Биллинга)	Наблюдения за изменением влагалищных выделений	15
Симптомтермальный метод	Сочетает в себе температурный и цервикальный методы	0,3
Календарный метод	Определение фертильного периода женщины и воздержание от секса в этот период	9–40
Измерение уровня гормонов с помощью специального теста	Измерение концентрации ЛГ и ФСГ в утренней моче	5–6
Прерванный половой акт	Мужчина извлекает половой член из влагалища прежде, чем у него произойдет эякуляция	4–18
Метод лактационной аменореи (МЛА)	Контрацептивный эффект грудного вскармливания в течение 6 месяцев после рождения ребенка (можно рассчитывать на его эффективность только при соблюдении всех условий кормления, эффективность постепенно снижается после родов)	2–3

Таблица 2

Сравнение методов барьерной контрацепции		
Метод	Характеристика метода	Индекс Перла
Мужской презерватив	Чехол из тонкой резины (чаще латекса), надеваемый на пенис, в котором остается сперма после эякуляции	2–12
Женский презерватив	Вставляемая во влагалище трубка из полиуретана или латекса; защищает от ВИЧ и ЗППП	5–25
Диафрагма	Препятствует проникновению сперматозоидов в матку	6–20
Маточный колпачок	Колпачок из латекса или силикона, прикрывающий шейку матки; более надежен при одновременном использовании спермицидов	9–20

Таблица 3

Сравнение методов химической, внутриматочной и хирургической контрацепции		
Метод	Характеристика метода	Индекс Перла
Аэрозоли, кремы, свечи и т. д.	Вводятся во влагалище непосредственно перед половым актом (таблетки и свечи — за 10–15 минут до него)	3–21
Медьсодержащая внутриматочная спираль	Внутриматочный контрацептив, представляющий собой небольшое приспособление из пластика с медью	0,9–3
Вазэктомия (стерилизация мужчины)	Несложная хирургическая процедура: блокируются или пересекаются семявыносящие протоки, что предотвращает попадание сперматозоидов в эякулят	0,4
Стерилизация женщины	Более сложная операция, блокируется проходимость фаллопиевых труб	0,01–0,1

Таблица 4

Сравнение методов гормональной контрацепции по индексу Перла		
Метод	Характеристика метода	Индекс Перла
Комбинированные оральные контрацептивы	Содержат эстроген и прогестаген	0,1–0,9
Мини-пили	Содержат только прогестаген	0,5–3
Гормональные инъекции	Внутримышечные инъекции каждые 3 месяца; содержат прогестаген	0,3–1,4
Норплант	Вставляемые под кожу имплантаты; содержат левоноргестрел	0,08–0,09
Гормональное кольцо НоваРинг	Гибкое контрацептивное вагинальное кольцо; содержит эстроген и прогестаген	< 1; 0,4–0,65
Гормональный пластырь Евра	Тонкий пластырь; гормоны всасываются через кожу и попадают в системный кровоток	0,4–0,9
Гормональная внутриматочная система Мирена	Содержит левоноргестрел, который при высвобождении действует местно в полости матки и почти не попадает в системный кровоток	0,1–0,5
Экстренная контрацепция	Контрацептивные мероприятия проводятся после незащищенного полового акта; не путать с медикаментозным абортom	1–5

Сравнение биологического воздействия КОК с ЭВ и ЭЕ	
Биологическое воздействие	ЭВ
Подавление ФСГ	2 мг ЭВ равно ~20 мкг ЭЕ
Пролиферация эндометрия	2 мг ЭВ равно ~20 мкг ЭЕ
Созревание клеток слизистой влагалища	2 мг ЭВ 2 немного больше 20 мкг ЭЕ
Синтез белков в печени	2 мг ЭВ меньше 20 мкг ЭЕ

контрацепции, то среди химических методов на первом месте применение спермицидов (94%) и стерилизация (98%) (табл. 3).

В 20–30 годы прошлого столетия стала активно изучаться гормональная контрацепция. Первый гормональный пероральный контрацептив Эновид появился в 1960 году, и с тех пор гормональная контрацепция постоянно развивалась и совершенствовалась. Какие гормоны входят в состав современного комбинированного орального контрацептива (КОК)? Это, прежде всего, гестаген, который обеспечивает контрацептивный эффект за счет блокады овуляции и сгущения шейной слизи. А также эстроген для обеспечения контроля менструального цикла и сохранения качества жизни женщины.

Всем известно, что эстрогены — важнейшие половые гормоны женского организма. Название «эстроген» происходит от способности этих гормонов вызывать у самок млекопитающих пролиферацию, ороговение и частичное слущивание эпителия влагалища и выделение слущивающимся эпителием специфических веществ (феромонов), привлекающих самцов, т. е. течку (эструс). Эстрогены оказывают сильное феминизирующее влияние на организм. Наиболее активный из эстрогенов — эстрадиол, представляющий собой основной гормон фолликула яичника. В организме быстро инактивируется. В меньших количествах образуются эстрон и эстриол, которые могут быть также продуктами метаболизма эстрадиола.

Прогестагены — это группа природных гормонов и их синтетических аналогов, обладающих биологической активностью прогестерона. Прогестагены тормозят выработку лютеинизирующего гормона, влияют на пролиферацию слизистой оболочки матки, вызывают обратное развитие гиперплазии эндометрия, усиливают превращение эстрадиола в эстрон и эстриол, расслабляют маточную мускулатуру, увеличивают потенциал покоя миомерия, уменьшают сократимость маточных труб. Недостаток гестагенов в организме является одной из частых причин бесплодия, нарушения менструального цикла и спонтанного прерывания беременности.

В 2009 году ВОЗ признала гормональные контрацептивные методы, обеспечивающие индекс Перла меньше единицы, наиболее приемлемыми и эффективными. Большинство опрошенных авторами респондентов знают лишь о некоторых методах естественной (прерванный половой акт — 56%), барьерной (мужской презерватив — 56%), химической (спермициды — 94%) и хирургической контрацепции (стерилизация — 98%). При этом об оральной гормональной контрацепции знают 94% женщин (табл. 4).

Эффекты современных гормональных контрацептивов многогранны. Они способствуют предупрежде-

нию непланируемой беременности, обладают лечебно-профилактическим действием, способствуют реабилитации после гинекологических заболеваний и аборта, применяются в прегравидарной подготовке и обеспечивают повышение качества жизни.

На фоне приема КОК клетка выбирает между состоянием покоя, пролиферацией и апоптозом, и этот выбор зависит от многих факторов, в том числе от экспрессии генов, химических реакций и дисфункции теломера. Теломеры выполняют защитную функцию и представляют собой концевые участки хромосом. Они характеризуются отсутствием способности к соединению с другими хромосомами или их фрагментами. При дефиците эстрогенов снижается их число, что приводит к повреждению геномной экспрессии, активации апоптоза и гибели клетки.

У эстрогенов выражены также и сосудистые эффекты, в том числе эстрогенообусловленная вазодилатация, регуляция синтеза оксида азота и простагландинов, стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и блокада кальциевых каналов. Поэтому у женщин с гипоестрогенией имеет место эндотелиальная дисфункция, которая в свою очередь ведет к прогрессированию атеросклероза, артериальной гипертензии.

Авторами проанализировано 190 аутопсий женщин, умерших от ишемической болезни сердца (ИБС), и выявлено, что у 57,6% из них был стенозирующий кальциноз коронарных артерий, а у трети — стенозирующий атеросклероз. При этом у всех имелась атерогенная дислипидемия. А как хорошо известно, эстрогены повышают уровень ЛПВП [1] и снижают уровень ЛПНП [2], что также имеет принципиальное значение в прогрессировании атеросклероза [3].

Сокращение и расслабление гладкомышечных клеток связано с миграцией кальция в цитоплазму клетки и обратно. Накопление кальция внутри клетки приводит к движению актина и миозина, повышая сократимость клетки. Для расслабления клетки необходимо, чтобы кальций ее покинул. Данная физиологическая реакция протекает только при наличии достаточного количества оксида азота. Соответственно, при дефиците оксида азота накопление кальция внутри клетки приводит к отсутствию эффективного расслабления и поддержанию гипертензуса сосудов. Помимо этого, дефицит кальция приводит к дополнительному депонированию кальция внутри гладкомышечных клеток, что также является патологической реакцией, приводящей к дополнительному увеличению тонуса сосудов. При дефиците оксида азота также резко снижается созревание остеобластов, а костное ремоделирование приобретает отрицательный баланс.

При недостатке эстрогенов усугубляется дефицит витамина D₃, что в свою очередь ведет к возрастанию риска сердечно-сосудистой патологии и смертности [4].

Под нашим наблюдением находилось 134 пациента, в том числе 90 женщин с различной соматической патологией, треть из которых были репродуктивного возраста. Среди всех обследованных лишь у 4 пациентов уровень витамина D₃ соответствовал референсным значениям (более 75 нмоль/л), составляя в среднем 86,7 нмоль/л.

Гипоэстрогения очень часто является причиной анемии, т. к. нарушаются процессы нормального эритропоэза. Основной фактор, стимулирующий превращение стволовой клетки в эритроциты, — гормон эритропоэтин. Он вырабатывается почками, в зависимости от уровня тканевой гипоксии. Но для полноценного эритропоэза необходимо достаточное количество железа, фолиевой кислоты и витамина B₁₂ (для синтеза ДНК). Железо из фагоцитированных эритроцитов связывается с трансферрином и транспортируется в костный мозг для повторного использования или хранения. Эстрогены, участвуя в синтезе трансферрина и ферритина, частично регулируют обмен железа, а поэтому их поступление в организм женщины с анемией совместно с солями железа обеспечивает адекватное усвоение и распределение последнего. Таким образом, эстрогены жизненно необходимы для здоровья, обеспечивают профилактику кардиоваскулярных заболеваний, остеопороза, анемий и других состояний, ухудшающих качество жизни и прогноз женщин.

Так почему же при столь очевидных преимуществах эстрогенов женщины постоянно говорят о вреде гормонов? Здесь вновь следует подчеркнуть тезис о необходимости правильной информированности наших женщин. Действительно, при неадекватном дозировании гормонов может нарушаться толерантность к глюкозе, в организм задерживаются натрий и вода, повышается содержание ренина в крови, снижается концентрация антитромбина III и, как следствие, возможно развитие ожирения, артериальной гипертензии, повышение риска тромбозов. Во всех этих случаях речь идет о гиперэстрогении, обусловленной применением гормональной контрацепции с использованием «старых» высокодозированных контрацептивов с дозой этинилэстрадиола не менее 50 мкг. Правда, следует отметить, что препараты старого поколения давно уже не производятся.

Помимо этого известны различные факторы риска, способствующие гиперэстрогении. Среди них курение, снижающее активность цитохрома P450, уменьшающее эффективность КОК и повышающее риск возникновения тромботических осложнений, ожирение, приводящее к избыточному превращению тестостерона в эстрогены под влиянием ароматазы CYP19, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, хронический стресс, тиреотоксикоз и хроническая алкогольная интоксикация. Злоупотребление этанолом нарушает метаболизм эстрогенов в печени и выведение их метаболитов из организма. Безусловно усугубляющую роль в развитии гиперэстрогении играет коморбидность и полипрагмазия с приемом таких медикаментов, как диуретики, сердечные гликозиды, наркотические анальгетики, НПВП, антибиотики, антикоагулянты, сахароснижающие препараты. В результате возникают все известные негативные метаболические эффекты гиперэстрогении.



Клайра

Контрацепция в гармонии с женской природой

- содержит эстрадиол, идентичный натуральному
- обеспечивает максимально приближен к природному процессу
- режим дозирования соответствует естественному менструальному циклу

Краткая инструкция по применению

Лекарственная форма и состав: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 28 таблеток в упаковке (в том числе 26 активных таблеток: темно-желтого, розового, бледно-желтого и красного цвета) и 2 таблетки плацебо – белого цвета). Темно-желтые активные таблетки содержат 3 мг эстрадиола валерата (микро 20); розовые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро 20) и 2 мг диеногеста (микро); бледно-желтые активные таблетки содержат 2 мг эстрадиола валерата (микро 20) и 3 мг диеногеста (микро); красные активные таблетки содержат 1 мг эстрадиола валерата.

Показания к применению: персональная контрацепция

Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбозоболиты в настоящее время или в анамнезе (в том числе: тромбоз глубоких вен, тромбозы легочной артерии, инфаркт миокарда); инсульт в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе: транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т. ч. обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, осложненные заболевания вилочного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия); мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т. ч. в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в том числе: половых органов или молочных желез) или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ.

Применение с осторожностью: факторы риска развития тромбоза и тромбозоболитов: курение; ожирение; дислипидемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; длительная иммобилизация; общие хирургические вмешательства; обширная травма; другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения; сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидноклеточная анемия; наследственный ангионевротический отек; гипертриглицеридемия; заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденхема); послеродовой период. Препарат Клайра показан только после наступления менопаузы.

Побочные действия: к наиболее часто встречающимся нежелательным эффектам относятся: амнорея, дисменорея, нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия), дижофорт и боли в молочных железах, нарушения в области сосков, боли в сосках, анемия, головная боль (в т. ч. головная боль «напряжения»), повышение массы тела, боли в животе (в т. ч. вздутие живота).

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Регистрационный номер: ЛП-00010. Актуальная версия инструкции от 21.10.2010 г.

Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, произведено Шеринг ГМОХ и Ко, Продукция: РФ, Германия

Подробная информация содержится в инструкции по применению.



107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2
 тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02
 L.RU.WH.04.2011.0051

Итак, современным женщинам нужен эстроген, обладающий минимумом побочных эффектов и не приводящий к гиперэстрогении! Однако почти во всех КОК, представленных на современном фармацевтическом рынке, эстрогенным компонентом является синтетический стероид — этинилэстрадиол (ЕЕ), обладающий рядом биологических негативных эффектов. Для повышения безопасности и переносимости КОК и для расширения возможности выбора были разработаны препараты, содержащие не синтетические, а натуральные эстрогены, в частности, эстрадиола валерат (ЕV).

Эстрадиола валерат снабжает женский организм эстрогенами, которые аналогичны вырабатываемым женским организмом в норме (табл. 5).

Вторым компонентом в современном КОК должен являться высокоселективный метаболически нейтральный прогестаген, обладающий мощным влиянием на эндометрий и обеспечивающий надежную стабильность цикла. Диеногест (DNG) — единственный прогестаген, сочетающий свойства производных 19-норгестостерона и прогестерона. Основными предпосылками к применению диеногеста в первой противозачаточной таблетке с эстрадиолом являются:

- высокая эффективность действия на эндометрий (секреторная, трансформирующая, антипролиферативная);
- отсутствие значимого антагонизма действию эстрогенов (положительное эстрогенное влияние сохраняется);
- отсутствие влияния на метаболизм (липидов, глюкозы);
- отсутствие значимого влияния на печень или центральные эффекты;
- короткий период полувыведения.

Клайра — это первый КОК с естественным эстрогеном и прогестагеном, обладающий рядом отличительных характеристик. Данный препарат содержит в себе эстрадиола валерат и диеногест, а его динамический режим дозирования, характеризующийся снижением дозы эстрогена и повышением дозы прогестагена на протяжении 26 дней применения активных таблеток, позволяет надежно подавлять овуляцию и решать проблему недостаточного контроля цикла, наблюдавшегося на фоне ранее предложенных содержащих естественный эстроген КОК. Точность дозировки препарата подобрана с учетом минимальной эффективной дозы для каждого дня цикла, что позволяет:

- обеспечивать хороший контроль цикла;
- адаптировать ежедневный прием соответствующей дозы гормона;
- точно использовать минимальную эффективную дозу для каждого дня цикла;
- обеспечивать необходимый эффект в нужное время;
- соблюдать краткий безгормональный интервал при стабильном уровне эстрадиола в течение цикла (включая паузу).

Каждый 28-дневный цикл включает в себя 3 мг ЕV в первые дни приема, что необходимо для быстрого повышения уровня эстрадиола. За этот период происходит начальная пролиферация эндометрия и быстрый гемостаз, что имеет важное значение для стабильности цикла и быстрого завершения периода заключительного кровотечения.

Преобладание эстрогенов в начале цикла также стимулирует синтез рецепторов прогестерона в эндометрии (без

эстрогенов эффект прогестагенов неоптимальный) и обеспечивает необходимое действие диеногеста с середины цикла, таким образом, сохраняя его стабильность. На 3–7 день происходит снижение дозы эстрогена и постепенное увеличение дозы прогестагена, при этом сохраняется баланс между эстрогеном и прогестагеном, а следовательно, обеспечивается надежность контрацепции и стабильность цикла при наименьшей эффективной дозе.

Использование преобладающей дозы прогестагена в 8–24 дни необходимо для надежной контрацепции и стабильности состояния эндометрия до конца цикла (аналогично естественному циклу с преобладанием прогестагена, начиная с середины цикла). Наконец, дозировка ЕV 1 мг в 25–26 день цикла приводит к резкому снижению уровня прогестерона, что индуцирует кровотечение. Назначение низких доз ЕV предотвращает снижение уровня эстрадиола в сыворотке, что важно для стабильного уровня эстрогенов в течение всего цикла.

Таким образом, раннее преобладание эстрогена с постепенным снижением дозы (с 3 мг до 2 мг и до 1 мг) обеспечивает начальную пролиферацию эндометрия и повышение его чувствительности к воздействию прогестагена, начиная с середины цикла.

Повышающаяся доза прогестагена (от 0 мг до 2 мг и далее до 3 мг) создает преобладание прогестагенного влияния во второй половине цикла, обеспечивая стабильность стромы эндометрия, особенно к концу цикла.

В клинических исследованиях индекс Перла при применении препарата Клайра в целом составил 0,73 [5]. В сравнительном исследовании, проведенном Ahrendt (2009), на фоне терапии препаратом Клайра не наступило ни одной беременности [6]. Таким образом, Клайра — первый пероральный контрацептивный препарат, который, обеспечивая организм 17 бета-эстрадиолом, идентичным натуральному, является высокоэффективным КОК и ассоциируется с надежным контролем цикла, хорошей переносимостью и положительным воздействием на эмоциональное и физическое самочувствие, практически не влияя на показатели обмена веществ и гемостаза. Все эти аргументы позволяют женщинам оставаться интересными, привлекательными, желанными и способными дарить мужчинам свое сладостное внимание! ■

Литература

1. Stampfer M. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence // *Prev Med*, 1991 Jan; 20 (1): 47–63.
2. Walsh S. Increased progesterone concentrations are necessary to suppress interleukin-2-activated human mononuclear cell cytotoxicity // *Am J Obstet Gynecol*, 1991 Dec; 165 (6 Pt 1): 1872–6.
3. Grady K. The importance of physician encouragement in breast cancer screening of older women // *Prev Med*, 1992 Nov; 21 (6): 766–80.
4. Belfort M. Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum // *J Soc Gynecol Investig*, 2003 Oct; 10 (7): 400–5.
5. Nahum G. Prevalence and opinions of hormone therapy prior to the Women's Health Initiative: a multinational survey on four continents // *J Womens Health (Larchmt)*, 2008 Sep; 17 (7): 1151–66.
6. Ahrendt G. Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer // *Carcinogenesis*, 2009 Sep; 30 (9): 1532–5.

Нарушения формирования соединительной ткани у детей как следствие дефицита магния

А. Г. Калачева*, **, кандидат медицинских наук

О. А. Громова*, **, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Керимкулова*, **, кандидат медицинских наук, доцент

А. Н. Галустян***, кандидат медицинских наук, доцент

Т. Р. Гришина*, **, доктор медицинских наук, профессор

* Российский сателлитный центр института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

** ГБОУ ВПО ИГМА Минздравсоцразвития России, Иваново

*** ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, магний, внеклеточный матрикс, дисморфогенез, дефицит микронутриентов, коллагеновые волокна, эластин, металлопротеиназа, диетотерапия, нутрициальная поддержка.

Соединительная ткань, которая составляет около 50% всей массы тела и скрепляет воедино все ткани организма, формируется с первых дней жизни плода. При дефиците компонентов, из которых строится соединительная ткань, возникают серьезные аномалии развития. При выраженном дефиците «строительных материалов» соединительной ткани эти аномалии несовместимы с жизнью уже во внутриутробном периоде (замершая беременность и пр.). При менее выраженном дефиците ребенок рождается жизнеспособным, но характеризуется дисморфизмами и более низкими показателями массы тела и роста.

Поэтому нарушения структуры соединительной ткани (или дисплазии соединительной ткани, ДСТ) способствуют развитию самых разнообразных заболеваний, казалось бы, не имеющих ничего общего с патологией у детей и подростков: сколиоза и варикозного расширения вен, «школьной» миопии и нефроптоза, пролапса митрального клапана и плоскостопия, равно как и многих других. Очевидно, что все эти заболевания объединяет в некотором роде «слабая», недостаточно сформированная соединительная ткань. Механически слабая соединительная ткань — основа морфофункциональных изменений не только при сколиозе, остеопорозе и других патологиях хрящевой и костной

ткани, но и при сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях. Структурная неполноценность и сниженная регенеративная способность соединительной ткани сосудов определяют повышение уровней хронического воспаления, меньшую эффективность традиционных схем лечения, более длительный период восстановления и т. д. [1].

Соединительная ткань отличается от любого другого типа ткани избытком внеклеточного матрикса. Внеклеточный матрикс состоит из основного вещества (протеогликаны), механически усиленного волокнами трех типов: 1) коллагеновых волокон (состоящих главным образом из коллагена I типа), 2) гибких волокон (состоящих в основном из эластина и фибриллин) и 3) сетчатых (или ретикулярных) волокон (коллаген III типа). Следует отметить, что в синтезе этих компонентов соединительной ткани принимают участие магнийзависимые ферменты. Кроме того, магний регулирует секрецию паратормона, метаболизирует витамин D и потенцирует эффекты витамина D в костной ткани, что важно для терапии и профилактики витамин-D-резистентного рахита [2]. Поэтому дефицит магния провоцирует и обостряет диспластические процессы в соединительной ткани, ухудшая ее прочность и эластичность [3–5]. Взаимосвязь между диспластическими процессами в соединительной ткани и дефицитом магния особенно актуальна у детей, постоянно находящихся в периоде активного роста.

Имеющиеся на настоящий момент данные свидетельствуют, что встречаемость ДСТ зависит от возраста обследованных лиц. Процессы роста у детей текут неравномерно. Выделяют несколько периодов наиболее интенсивного роста: 1-й год жизни, период подготовки к школе (5–7 лет), период так называемого подросткового «рывка» (11–15 лет). В каждом из этих переходных периодов ДСТ проявляется по-разному. В 1-й год жизни при ДСТ чаще всего обнаруживаются рахит, гипотония мышц, гипермобильность суставов; в период подготовки к школе часто стартуют миопия и плоскостопие; в период подросткового «рывка» — сколиоз, деформации грудной клетки и позвоночника, стрии бедер и живота, пролапс митрального клапана [6]. В подростковом возрасте прирост количества признаков дисморфогенеза соединительной ткани может составлять более 300% [7].

Следует отметить, что максимально интенсивный рост наблюдается у недоношенных детей и детей с низким весом при рождении. Эти дети составляют группу риска по развитию ДСТ [1]. Учитывая раннюю постановку таких детей на учет, у врача и его развивающегося пациента имеется большой резерв времени для организации комплексной программы реабилитации, включающей кинезотерапию, занятия спортом и полноценное питание.

Адекватный рацион питания обязательно включает достаточное обеспечение ребенка всеми микронутриентами, которые являются строительными материалами соединительной ткани. Принимая

во внимание повсеместное распространение среди детей диетарных дефицитов микронутриентов, прежде всего магния, становится очевидной необходимость использования эффективных и безопасных препаратов органического магния. При ДСТ курсы магниевой терапии должны быть достаточно длительными (не менее 6 месяцев).

Далее рассматриваются вопросы диагностики ДСТ у детей, фундаментальные молекулярно-биологические механизмы взаимосвязи ДСТ и дефицита магния, а также подходы к терапии ДСТ у детей.

О диагностике ДСТ

Дисплазия соединительной ткани — генетически и нутрициально детерминированное состояние, обусловленное нарушениями метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах и характеризующееся аномалиями структуры компонентов внеклеточного матрикса (волокон и основного вещества) с прогрессивными морфофункциональными изменениями различных систем и органов.

Осмотр ребенка неонатологом уже сразу после рождения позволяет установить ряд характерных фенотипических проявлений ДСТ. Условно их можно разделить на группы в зависимости от локализации органов и систем, вовлеченных в диспластический процесс. Перечисленные ниже отдельно взятые признаки не являются строго специфичными для ДСТ и нуждаются в клинической оценке и проведении при необходимости уточняющего дифференциально-диагностического анализа.

1. Костно-суставные изменения:

- астенический тип конституции;
- долихостеномелия;
- арахнодактилия;
- деформации грудной клетки (воронкообразные и килевидные);
- деформации позвоночника (сколиоз, синдром прямой спины, гиперкифоз, гиперлордоз, спондилолистез);
- деформации черепа (акроцефалия, арковидное небо, микрогнатия, скученность зубов);
- деформации конечностей (вальгусная, варусная);
- деформации стопы (плоскостопие, полая стопа и др.);
- гипермобильность суставов.

2. Изменения кожи и мышц:

- растяжимая кожа;
- тонкая кожа;
- вялая кожа;
- заживление в виде «папиросной бумаги»;

- келлоидные рубцы;
- геморрагические проявления (экхимозы, петехии);
- мышечная гипотония и/или гипотрофия;
- грыжи.

3. Признаки ДСТ органа зрения:

- миопия;
- плоская роговица;
- подвывих (вывих) хрусталика.

4. Признаки ДСТ сердечно-сосудистой системы:

- пролапсы клапанов сердца;
- миксоматозная дегенерация клапанных структур сердца;
- дилатация фиброзных колец сердца;
- расширение корня аорты;
- аневризмы межпредсердной, межжелудочковой перегородки сердца;
- расширение и аневризмы сосудов (аорта, легочная артерия, церебральные артерии);
- варикозное расширение вен, флеботатии.

5. Признаки ДСТ бронхолегочной системы:

- трахеобронхомаляция, трахеобронхомагалия;
- трахеобронхиальная дискинезия;
- бронхоэктазы;
- апикальные буллы и первичный спонтанный пневмоторакс.

6. Признаки ДСТ пищеварительной системы:

- моторно-тонические нарушения (рефлюксы);
- нарушения фиксации органов (гастроптоз, колоноптоз);
- изменения размеров и длины полых органов (мегаколон, долихосигма и др.).

7. Признаки ДСТ мочевыделительной системы:

- нефроптоз, рефлюксы.

8. Признаки ДСТ системы крови:

- тромбоцитопатии, коагулопатии;
- гемоглобинопатии.

9. Признаки ДСТ нервной системы:

- вегетососудистая дистония.

Следует отметить, что в Международной классификации болезней (МКБ-10) недифференцированные варианты ДСТ не выделены в отдельную рубрику, что, несомненно, затрудняет работу практического врача. Однако при внимательной работе с классификацией можно найти соответствующий код для любого проявления ДСТ. Например, диагнозы «I34.1 Проплап митрального клапана», «I71.2 Аневризма и расслоение аорты», «I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей» в рубрике I00–99 «Болезни системы кровообращения» отчетливо характеризуются

нарушениями структуры соединительной ткани. Другие примеры: «H52.1 Миопия», «H27.1 Подвывих (вывих) хрусталика», «K07 Аномалии прикуса», «K40 Паховая грыжа», «K41 Бедренная грыжа» и т. д. Поэтому ДСТ отнюдь не ограничивается диагнозами в рубрике M00–99 «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» («M35.7 Гипермобильный синдром», «M40.0 Кифоз позиционный» и другие).

Обследование пациентов с ДСТ проводится в строгой последовательности, в соответствии со следующими задачами:

- выявление малых аномалий развития и пороков развития;
- выявление фенотипических признаков ДСТ;
- дифференциальная диагностика синдромных и несиндромных форм;
- оценка степени прогрессивности течения;
- определение риска развития осложнений течения, возникновения ассоциированной патологии, внезапной смерти;
- оценка степени трудоспособности.

Поиск фенотипических признаков ДСТ должен проводиться при физикальном обследовании целенаправленно и последовательно. Более подробная информация о диагностике ДСТ, крайне важная для практического врача, приведена в монографии Нечаевой Г. И. с соавт., 2010 [1].

Молекулярно-биологические механизмы взаимосвязи ДСТ и дефицита магния

Понимание роли магния в поддержании структуры соединительной ткани не отделимо от молекулярно-клеточной структуры соединительной ткани. В молекулярной биологии внеклеточный матрикс (ВКМ) определен как сложная сеть, сформированная многочисленными структурными макромолекулами (протеогликаны, коллагены, эластин). Взаимодействуя друг с другом и с клетками, они поддерживают структурную целостность тканей [8]. Соединительная ткань демонстрирует избыток ВКМ при достаточно небольшом числе клеток. Именно ВКМ помогает держать клетки вместе и обеспечивает организованную среду, в пределах которой мигрирующие клетки могут перемещаться и взаимодействовать друг с другом.

Внеклеточный матрикс состоит из принципиально необходимых компонентов — основного вещества, коллагеновых, эластиновых волокон.

Наиважнейший элемент ВКМ — это основное вещество, формируемое протеогликанами — чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями, соединенными с многочисленными полисахаридными молекулами глюкозаминогликанов посредством прочных ковалентных связей.

Многочисленные цепи протеогликанов прикрепляются к особому виду глюкозаминогликана — полимеру гиалуроновой кислоты, называемому гиалуронатом. Нити гиалуронана помогают скреплять структуру основного вещества в единое целое. Это препятствует сжатию и растяжению ВКМ, а также обеспечивает быструю диффузию питательных веществ и гормонов к клеткам соединительной ткани. Гиалуронат синтезируется посредством гиалуронансинтетаз (гены HAS1, HAS2 и HAS3) и деградируется посредством гиалуронидаз (гены HYAL2, HYAL3, HYAL4 и HYALP). Гиалуронансинтетазы HAS1, HAS2 и HAS3 содержат ион магния в активном центре. Дефицит магния приводит к снижению активности гиалуронансинтетаз и, как следствие, к ухудшению механических свойств нитей гиалуронана в основном веществе внеклеточного матрикса [1, 4].

Ферменты, участвующие в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов, также могут значительно влиять на структуру ВКМ. Например, дефицит ксилотилбета-1,4-галактозилтрансферазы-7 (ген B4GALT7) связан с одной из форм ДСТ — синдрома Элерса–Данло [1] который проявляется склонностью к вывихам, наличием хрупкой или гиперэластичной кожи, хрупких сосудов и т. д. [1].

Коллагеновые волокна придают соединительной ткани прочность и долговечность. Каждое коллагеновое волокно составляет несколько микрометров в диаметре и состоит из тысяч индивидуальных полипептидных цепей коллагена, плотно упакованных вместе. Следует отметить, что дисплазии соединительной ткани чаще всего возникают не столько из-за генетических дефектов в коллагене, сколько вследствие дефектов в десятках генов, влияющих на биосинтез, посттрансляционные модификации, секрецию, самосборку и ремоделирование коллагеновых волокон. Например, лизилоксидаза (ген LOX), а также лизилоксидазоподобные ферменты (гены LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4) осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, таким образом усили-



Рис. 1. Предполагаемые механизмы, связывающие дефицит магния со структурой соединительной ткани

вая механическую прочность фибрилл. Дефицит активности лизилоксидазы обнаруживается у пациентов с синдромом Элерса–Данло [10].

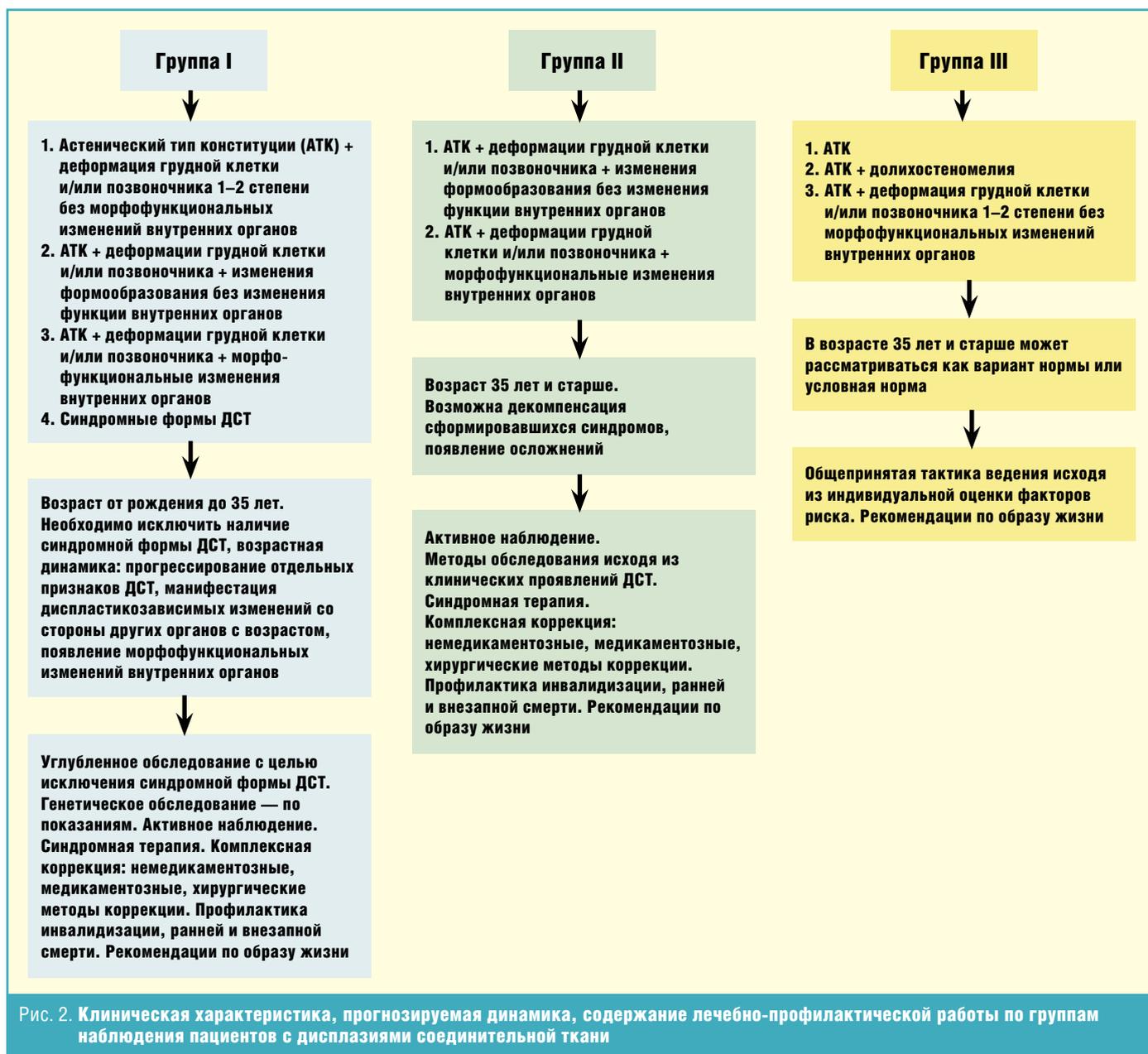
Было показано, что магний способствует снижению уровня активности матриксных металлопротеиназ (ММП) (Ueshima K., 2003). Соответственно, дефицит магния приводит к увеличению суммарной активности ММП и более агрессивной деградации коллагеновых волокон, что также ухудшает механическую прочность соединительной ткани. Эксперименты подтверждают влияние магния на биологическую активность ММП. У мышей с искусственно вызванным дефицитом магния стенка аорты значительно тоньше, чем у контрольных животных. Эти изменения коррелируют с повышением общей активности металлопротеиназ MMP2 и MMP9 [11]. Вероятно, эффект магния в уменьшении активности MMP2 блокируется двумя тирозинкиназными ингибиторами — генистеином и гербимицином. Это позволяет предположить, что внеклеточный магний уменьшает секрецию ММП через внутриклеточный сигнальный каскад, который включает определенную тирозинкиназу [12]. Дополнение диеты фолиевой кислотой и солями магния уменьшает секрецию MMP2 и оказывает положительное влияние, в частности, на течение и прогноз ишемической болезни сердца (ИБС) [13].

Клетки (фибробласты, хондробласты, остеобласты) — активный компонент соединительной ткани. Именно клетки синтезируют элементы внеклеточного

матрикса (протеогликанов, коллагеновые, эластиновые волокна, фибронектин и др.) и поддерживают структурную целостность соединительной ткани. Клетки также секретируют все ферменты, необходимые для формирования и ремоделирования соединительной ткани (металлопротеиназы и др.).

Следует отметить значимое влияние микроэлементов, в частности ионов магния, на процессы синтеза клетками соединительной ткани. В частности, ионы Mg^{2+} стабилизируют структуру транспортную РНК (тРНК), а дефицит магния приводит к увеличению числа дисфункциональных молекул тРНК, таким образом снижая и замедляя общую скорость белкового синтеза. В исследованиях было показано, что низкое содержание магния стимулирует преждевременную смерть эндотелиоцитов и фибробластов в культуре [14]. Другими возможными механизмами влияния магния являются повышение активности металлопротеиназ-эластаз (деградирующих эластичные волокна), трансглутаминазы (формирующей поперечные глутамин-лизинные сшивки эластина), лизилоксидазы (поперечная сшивка цепей эластинов и/или коллагенов), гиалуронидаз (деградирующих гиалуронан). Эти механизмы суммированы на рис. 1.

Положительное влияние магния на структуру соединительной ткани подтверждается результатами недавно проведенного нами экспериментального исследования на моделях ран и ожогов [15]. Результаты экспериментального исследования эффектов органической



соли магния (магния лактат дигидрат) на эпителиализацию ран и ожогов показали, что прием органического магния внутрь стимулирует более эффективное и быстрое заживление ран по сравнению со стандартной терапией солкосерилом. По результатам гистологических анализов тканей рубца в различных группах животных прием магния предотвращает избыточное разрастание коллагеновых фибрилл, способствует росту эластиновых волокон, росту числа фибробластов соединительной ткани и формированию полноценного основного вещества, что в целом приводит к повышению гистологического качества рубца.

О терапии ДСТ у детей

Вклад наследственности в развитие мультифакториального заболевания,

к которым относится и ДСТ, составляет не более 20%. На долю экологических воздействий и возможности клинической медицины в улучшении здоровья приходится около 30%, а основное значение (50%) при развитии заболевания имеет образ жизни пациента [1]. С клинической и прогностической точки зрения несиндромные дисплазии подразделяются на три отчетливо различимые группы, что требует дифференцированного подхода к реализации лечебно-профилактических технологий (рис. 2).

В абсолютном большинстве случаев основная задача наблюдения пациентов молодого возраста — сохранение здоровья и предупреждение прогрессирования диспластических процессов. Главными подходами к лечению пациентов с ДСТ являются рациональная диетотерапия,

метаболическая терапия, физиотерапия, лечебный массаж, индивидуально подобранная лечебная физкультура и плавание. При отсутствии значительных функциональных нарушений детям с ДСТ показан общий режим с правильным чередованием труда и отдыха, целесообразны утренние гимнастика, чередование умственной и физической активности, прогулки на свежем воздухе, полноценный ночной сон, короткий отдых днем. Предпочтительны динамические нагрузки (плавание, ходьба, прогулочные лыжи, велосипед, бадминтон, гимнастика ушу) и нецелесообразны занятия балетом и танцами, групповые игровые виды спорта, связанные с большой вероятностью травм.

Важным направлением лечения пациентов с ДСТ является рациональная диетотерапия. Ее основной целью считается

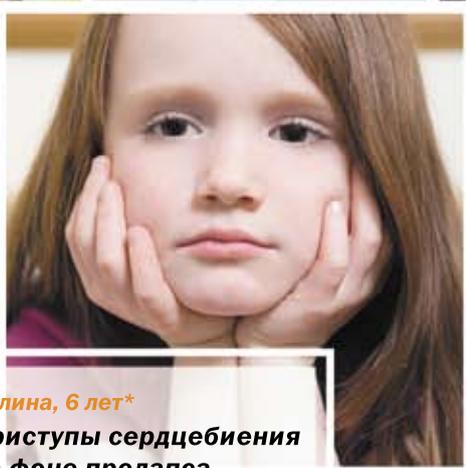
МАГНЕ В₆® — оптимальный выбор при лечении дефицита магния

у детей



Антон, 5 лет*

Гиперактивность, гиперактивность



Полина, 6 лет*

Приступы сердцебиения на фоне пролапса митрального клапана



Алексей, 14 лет*

Повышенная раздражительность, снижение концентрации внимания

*Личные данные пациентов изменены

Курс Магне В₆® продолжительностью 1 месяц^{1,2,3}

с 1 года (ампулы)!²

поможет устранить симптомы дефицита магния у детей



НОВИНКА



НОВАЯ УДОБНАЯ ФОРМА ПРИЕМА — ОДНА ТАБЛЕТКА ВМЕСТО ДВУХ

Магне В₆® выпускается в следующих лекарственных формах: таблетки (применяются с 6 лет) и раствор для приема внутрь (применяется с 1 года)^{2,3}.

1. Громова О.А., Магний и пиридоксин: основы знаний. М., Прото Тип, 2006, 234 с

Рег. уд. МЗ РФ П №013203/01, Рег. уд. МЗ РФ П №013203/02, ЛСР-007053/09-070909

2. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆®. Регистрационный номер: П N013203/01, П N013203/02.

Торговое название препарата Магне В₆®. Лекарственная форма: Таблетки, покрытые оболочкой. Раствор для приема внутрь. Состав. Таблетки, покрытые оболочкой. Ядро таблетки: Действующие вещества: Магния лактата дигидрат* - 470 мг, пиридоксина гидрохлорид - 5 мг. Раствор для приема внутрь. Действующие вещества: Магния лактата дигидрат** - 186,00 мг, Магния пидолат** - 936,00 мг, Пиридоксина гидрохлорид - 10,00 мг. Фармакотерапевтическая группа. Магния препарат. Код АТХ: А11JВ. Показания к применению. Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как: повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата, выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/минуту), фенилкетонурия, детский возраст до 6 лет (для таблетированной лекарственной формы) и до 1 года (для раствора), при переносимости фруктозы, синдроме нарушенной абсорбции глюкозы или галактозы или дефиците сахаразы-изомальтазы. С осторожностью. При умеренной недостаточности функции почек, так как существует риск развития гипермагниемии. Применение при беременности и в период лактации. Магний В6 может применяться в период беременности только по рекомендации врача. Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период лактации и кормления грудью. Способ применения и дозы. Перед приемом препарата необходимо проконсультироваться с врачом. Таблетки покрытые оболочкой. Взрослым рекомендуется принимать 6-8 таблеток в сутки. Детям старше 6 лет (массой тела более 20кг) 4-6 таблеток в сутки. Раствор для приема внутрь. Взрослым рекомендуется принимать 3-4 ампулы в сутки. Детям старше 1 года (масса тела более 10 кг) суточная доза составляет 10-30 мг/кг и равняется 1-4 ампулам. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды, заливая стаканом воды. Раствор в ампулах растворяют в 1/2 стакана воды для приема 2-3 раза в день во время еды. В среднем продолжительность лечения 1 месяц. Лечение следует прекратить сразу же после нормализации уровня магния в крови. Внимание. Самонадлежающиеся ампулы с Магне В6 не требуют использования пилочки. Чтобы открыть ампулу, возьмите ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани, и отломите ее резким движением. Побочное действие. Аллергические реакции к компонентам препарата. Расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе, запор, тошнота, рвота, метеоризм. Передозировка. При нормальной функции почек пероральный прием магния не вызывает токсических реакций. Однако, отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от содержания магния в сыворотке крови. Симптомы передозировки: снижение артериального давления, тошнота, рвота, депрессия, замедление рефлексов, искажение результатов электрокардиограммы, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич сердца, анурический синдром. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может значительно уменьшать всасывание магния в желудочно-кишечном тракте. Препараты магния снижают всасывание тетрациклина, рекомендуется делать интервал 3 часа перед применением Магне В₆®. Магний ослабляет действие пероральных тромболитических средств, уменьшает усвоение железа. Витамин В6 угнетает активность Леводопы. Особые указания. Информация для больных сахарным диабетом: таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества. С осторожностью. В случае сопутствующего дефицита кальция, при частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и психических нагрузках, у больных группы риска (аллергические реакции, включая анафилактические), таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста рекомендуется препарат в форме раствора для приема внутрь.

3. Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Магне В₆® форте. Регистрационный номер: ЛСР - 007053/09. Торговое название препарата: Магне В₆® форте. Международное непатентованное название: нет. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав. В 1 таблетке содержится. Действующие вещества: магния цитрат - 618,43 мг, что соответствует 100 мг магния (mg++), пиридоксина гидрохлорид - 10 мг. Фармакотерапевтическая группа. Магния препарат. Код АТХ: А11JВ. Показания к применению. Установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы). Одновременный прием леводопы (смотри «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). С осторожностью. умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии). Беременность и период грудного вскармливания. Беременность. В период беременности препарат принимается только по рекомендации врача. Период грудного вскармливания. Принимая во внимание, что магний проникает в материнское молоко, при необходимости приема препарата рекомендуется прекратить кормление грудью. Способ применения и дозы. Таблетки следует принимать целиком, заливая стаканом воды. Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 моль/кг/сутки), то есть детям старше 6 лет (весом около 20 кг) 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет один месяц. Побочное действие. Аллергические реакции, в т.ч. кожные; расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта: диария, боли в животе, запор, тошнота, рвота, метеоризм, передозировка. При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Симптомы передозировки, выраженность которых зависит от концентрации магния в крови: снижение артериального давления; тошнота, рвота; угнетение центральной нервной системы, снижение рефлексов; изменения на электрокардиограмме (урегание и/или нарушения ритма сердца); угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания; анурия. Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Противоположные комбинации. С леводопой. Не рекомендуемые комбинации. Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция. Комбинации, которые следует принимать во внимание. Тетрациклинов. Особые указания. Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет. С осторожностью. При умеренной почечной недостаточности. При одновременном дефиците кальция и магния.

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

RU-MGF.11.12.14

Реклама

предоставление организму в достаточном количестве микронутриентов (витаминов, микроэлементов, витаминоподобных веществ и др.), необходим для поддержания здорового метаболизма соединительной ткани. Диетотерапия дополняется медикаментозным лечением с использованием витаминно-минеральных комплексов и моноформ витаминных (витамины D, C, и др.) и/или минеральных препаратов (моноформы магния, цинка, меди, марганца, бора и др.). Особенно следует отметить роль витаминов C, E, B₆ и D.

Среди микроэлементов магний, медь и марганец особенно важны для поддержания физиологического метаболизма соединительной ткани. Для структуры соединительной ткани крайне важна роль магния, который является одним из основных биоэлементов, обеспечивающих физиологический метаболизм соединительной ткани [3].

При коррекции глубокого магниевое дефицита трудно обойтись только диетой и часто требуется фармакотерапия. Исследования бионакопления при использовании различных препаратов магния дали основание утверждать, что биодоступность органических солей магния почти на порядок выше, чем неорганических [16]. При этом органические соли магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными. Неорганические соли магния чаще дают диспептические осложнения, такие как диарея, рвота, рези в животе [17]. Лечение эффективнее, если вводят одновременно и магний, и магнизофиксатор (витамины B₆, B₁, Глицин).

Среди препаратов, используемых для коррекции магниевое дефицита, препарат Магне B₆ имеет разрешение для применения в педиатрии. Форма Магне B₆ в виде раствора для приема внутрь разрешена к приему у детей с первого года жизни (масса тела более 10 кг) в дозе 1–4 ампул в сутки. Таблетки Магне B₆ и Магне B₆ Форте разрешены детям старше 6 лет (масса тела более 20 кг) в дозе 4–6 таблеток в сутки.

Следует подчеркнуть, что диетотерапия у пациентов с ДСТ является составной частью комплексной программы лечения соответствующего «основного» проявления ДСТ у данного пациента [1, 7]. Например, в случае пролапса митрального клапана (ПМК) ортостатическую симптоматику (постуральная гипотензия и сердцебиение) можно уменьшить повышением потребления жидкости и соли, ношением компрессионного белья, в тяжелых случаях приемом минералокортикоидов [4]. Прием ацетилсалициловой кис-

лоты (75–325 мг/сут) показан пациентам с ПМК с транзиторными ишемическими атаками при синусовом ритме и без тромбов в левом предсердии. Антибиотики для профилактики инфекционного эндокардита при всех манипуляциях, сопровождающихся бактериемией, назначают пациентам с ПМК, в особенности при наличии митральной регургитации, утолщении створок, удлинении хорд, дилатации левого желудочка или предсердия [4].

Имеются литературные данные об эффективности препаратов магния при первичном ПМК [3, 5]. Было показано, что через шесть месяцев регулярного приема препарата органического магния не только нормализовывалась частота сердечных сокращений и уровень артериального давления, снижалось число эпизодов нарушений ритма, но и достоверно уменьшался тремор и глубина пролабирования створок митрального клапана [18].

Заключение

Дисплазия соединительной ткани объединяет такие заболевания детей и подростков, как сколиоз, рахит, плоскостопие, нарушения фиксации органов (гастроптоз, нефроптоз, колоноптоз), пролапс митрального клапана, миопия и другие. Особого внимания заслуживает то, что ДСТ в детстве является патофизиологической основой формирования сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний у взрослых. Таким образом, ДСТ в детстве предрасполагает к сокращению продолжительности жизни и ухудшению качества жизни во взрослом возрасте. Имеющиеся данные фундаментальной и клинической медицины позволяют предположить, что ДСТ является одной из клинических форм проявления первичного магниевое дефицита [1, 3]. Поэтому использование препаратов магния можно рассматривать как средство патогенетического лечения ДСТ. Чем раньше начата нутрициальная поддержка на фоне современного магниевое дефицитного питания, тем лучше. ■

Литература

1. Нечаева Г. И., Викторова И. А., Громова О. А., Вершинина М. В., Яковлев В. М., Торшин И. Ю. с соавт. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии. М., 2010.
2. Raunier L. Effect of magnesium on phosphorus and calcium metabolism // Monatsschr Kinderheilkd. 1992, Sep; 140 (9 Suppl 1): S17–20.
3. Торшин И. Ю., Громова О. А. Молекулярные механизмы магния и дисплазии соединительной ткани // Росс. мед. журнал. 2008, с. 263–269.
4. Торшин И. Ю., Громова О. А. Полиморфизмы и дисплазии соединительной ткани //

- Кардиология, 2008; 48 (10): 57–64.
5. Громова О. А., Торшин И. Ю. Магний и пиридоксин: основы знаний. 2-е издание. М., Миклош, 2012, 300 с.
6. Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Конев В. П., Дубилей Г. С., Викторова И. А., Глотов А. В., Новак В. Г. Клиника, диагностика, прогноз и реабилитация пациентов с кардиогемодинамическими синдромами при дисплазии соединительной ткани // Международный журнал иммунореабилитации. 1997; 4: 129.
7. Викторова И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: Дис. ... докт. мед. наук. Омск, 2005. 432 с.
8. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts R., Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th edition // Garland Science, 2002, ISBN 0815340729.
9. Okajima T., Fukumoto S., Furukawa K., Urano T. Molecular basis for the progeroid variant of Ehlers-Danlos syndrome. Identification and characterization of two mutations in galactosyltransferase I gene // J Biol Chem. 1999, Oct 8; 274 (41): 28841–28844.
10. Di Ferrante N., Leachman R. D., Angelini P., Donnelly P. V., Francis G., Almazan A. Lysyl oxidase deficiency in Ehlers-Danlos syndrome type V // Connect Tissue Res. 1975; 3 (1): 49–53.
11. Pages N., Gogly B., Godeau G., Igondjo-Tchen S., Maurois P., Durlach J., Bac P. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9) // Magnes Res. 2003; 16 (1): 43–48.
12. Yue H., Lee J. D., Shimizu H., Uzui H., Mitsuke Y., Ueda T. Effects of magnesium on the production of extracellular matrix metalloproteinases in cultured rat vascular smooth muscle cells // Atherosclerosis. 2003, Feb; 166 (2): 271–277.
13. Guo H., Lee J. D., Uzui H., Yue H., Wang J., Toyoda K., Geshi T., Ueda T. Effects of folic acid and magnesium on the production of homocysteine-induced extracellular matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells // Circ J. 2006, Jan; 70 (1): 141–146.
14. Killilea D. W., Maier J. A. M. A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies // Magnesium Research. 2008; 21 (2): 77–82.
15. Жидоморов Н. Ю., Суракова Т. А., Гришина Т. П. с соавт. Перспективы использования препарата Магнерот в эстетической медицине // Эстетическая медицина. 2011, т. 10, № 4, с. 3–13.
16. Coudray C., Feillet-Coudray C., Rambeau M., Tressol J. C., Gueux E., Mazur A., Rayssiguier Y. The effect of aging on intestinal absorption and status of calcium, magnesium, zinc, and copper in rats: a stable isotope study // J Trace Elem Med Biol. 2006; 20 (2): 73–81. Epub 2005, Dec 20.
17. Grimes D. A., Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit // Obstet Gynecol. 2006 Oct; 108 (4): 986–989.
18. Domnitskaia T. M., D'iachenko A. V., Kuprianova O. O., Domnitskii M. V. Clinical value of the use of organic magnesium in adolescents with syndrome of cardiac connective tissue dysplasia // Kardiologia. 2005; 45 (3): 76–81.

Геморрагическая форма ветряной оспы у детей и ее исходы по материалам собственных наблюдений, возможности профилактики

Е. И. Краснова*, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Гайнц**

Н. И. Гаврилова*, кандидат медицинских наук, доцент

И. В. Куимова*, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Васюнин*, доктор медицинских наук, профессор

*ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, **МБУЗ Детская городская клиническая больница № 3, Новосибирск

Ключевые слова: ветряная оспа, атипичная форма, геморрагический синдром, дети, инфекция, синдром полиорганной недостаточности, сыпь, папулы, везикулы, гемодиализация, профилактика заболевания, вакцинация.

Представлены два клинических наблюдения агрессивного течения геморрагической формы ветряной оспы: первый — у мальчика 8 лет закончился летальным исходом в первые сутки от момента поступления в стационар; второй — у ребенка в возрасте 5 мес с благоприятным исходом. Подобные формы ветряной оспы являются редко встречающимися в современных условиях, в подавляющем большинстве случаев заканчиваются неблагоприятно, мало описаны в доступной литературе и поэтому представляют интерес для практических врачей. Важным аспектом является профилактика заболевания.

Ребенок Р., 8 лет, доставлен в стационар 21.06.11 г. с диагнозом «Ветряная оспа, геморрагическая форма». Заболел 16.06.11 г., появились ветряночные высыпания на коже и слизистых оболочках ротовой полости на фоне нормальной температуры. Родители к врачам не обращались, проводили лечение тавегилом, анафероном, туширование элементов сыпи раствором бриллиантовой зелени. 21.06.11 г. ночью появились боли в костях, головная боль, геморрагическая сыпь, температуру тела не измеряли, скорую помощь не вызывали. Утром был сделан вызов участкового педиатра, осмотр ребенка произведен в 13 часов. В 14 ч 05 мин машиной скорой помощи, минуя приемный покой, больной госпи-

тализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Анамнез жизни. Ребенок из двойни, первым ветряной оспой заболел брат, заболевание протекало в среднетяжелой форме без осложнений. Больной Р. с 3 лет болен бронхиальной астмой, получал гормональную терапию, в том числе через рот.

Состояние при поступлении расценено как крайне тяжелое. Уровень сознания — неглубокий сопор. Возможен контакт, но ребенок не вполне ориентирован, временами не адекватен. На осмотр реагировал беспокойством. Менингеальных, очаговых симптомов не было. Имелись кровоизлияния в склеры. Зрачки одинакового размера. Фотореакция живая, содружественная. Реакция на тактильные, болевые раздражители адекватная. Челюсть удерживал. Кожные покровы бледно-розовые, обильно «затушированы» бриллиантовой зеленью, акроцианоз. Слизистые оболочки бледно-розовые, суховатые. На губах геморрагические корочки. Из носовых ходов сукровица. Имелись отчетливые признаки ротоносоглоточного стеноза. Носовое и ротовое дыхание затруднено, храпящее. Осмотр полости рта и зева затруднен из-за выраженной болезненности и обильных гнойных налетов, афт и геморрагий. Язык густо покрыт гнойно-серым налетом. Тургор тканей снижен. Отеков нет. Сыпь обильная, полиморфная: папулы, везикулы, корочки. Элементы сыпи обильно пропитаны геморрагическим содержимым. Температура тела 38,6 °С. Дыхание

спонтанное, проводилось с обеих сторон симметрично. Одышка в покое — частота дыхательных движений (ЧДД) 28–32 в мин, содержание кислорода в крови (SpO_2) — 92% при дыхании атмосферного воздуха. Назначен увлажненный кислород через маску, фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) — 40–50%. Тоны сердца глухие, аритмичные, тахикардия 186 уд./мин. Наполнение пульса снижено. АД 105/55 мм рт. ст., центральное венозное давление (ЦВД) — 2–4 см вод. ст. — снижено. В течение периода до 18 ч 30 мин удавалось удерживать оксигенацию до 96% на кислородной маске, но затем оксигенация снизилась до 90–88%. Усилились признаки гипоксемии в виде неадекватности поведения, возбудимости. Седатирован. С 19 ч переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Установлен желудочный зонд, по которому отходило застойное отделяемое с примесью измененной крови. Живот мягкий, не вздут, не напряжен. Перистальтика кишечника выслушивалась, ослаблена. Диурез сохранен, снижен 0,6 мл/кг/час. Моча мутная, с примесью крови.

Общий анализ крови — эритроциты $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 128 г/л. Тромбоциты — $71 \times 10^9/л$. Лейкоциты $21,8 \times 10^9/л$, п-10, с-65, л-21, м-4, СОЭ — 5 мм/ч. Глюкоза крови — 6,8 ммоль/л (норма 3,3–5,5). Биохимический анализ крови (общий белок 33,6 г/л при норме 65–85, мочевины 11,5 ммоль/л при норме 2,3–8,3, креатинин — 92,6 мкмоль/л при норме 44–88). Исследование гемоста-

за (протромбиновый индекс — 43% — гипокоагуляция). Общий анализ мочи — удельный вес 1027, белок 0,046%, лейкоциты 2–3 в п/зр.

Заключение: тяжесть ребенка обусловлена основным заболеванием, дыхательной недостаточностью 2–3 степени, недостаточностью кровообращения 2а степени, церебральной недостаточностью, нарушением гемостаза в виде гипокоагуляции.

Проводилась инфузионная терапия — реополиглюкин, волювен, солевые растворы, свежезамороженная плазма, альбумин, с гемостатической целью использовались Викасол, Этамзилат, Контрикал. С противовирусной целью внутривенно назначен Ацикловир, антибактериальная терапия — Тиенам.

В динамике, несмотря на проводимую терапию в течение 18 часов, состояние ухудшалось до крайне тяжелого с переходом в критическое. Нарастали признаки синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) — отек-набухание головного мозга (ОНГМ), недостаточность кровообращения (НК), дыхательная недостаточность (ДН), острая почечная недостаточность (ОПН). Помимо перечисленной терапии, в стадии артериальной гипотензии проводилась инотропная поддержка дофамином, адреналином.

22.06.11 г. в 8 ч 30 мин ЧДД составила 24 в мин (ИВЛ), частота сердечных сокращений (ЧСС) 188 уд./мин, артериальное давление (АД) 85/45–70/35 мм рт. ст., температура тела — 38,0 °С. ЦВД — 6–8 мм рт. ст. Уровень сознания: кома с оценкой по Глазго не более 3–4 баллов. На осмотр реагировал очень слабыми движениями. Зрачки одинакового размера. Фотореакция была вялая или отсутствовала. Челюсть не удерживал. Кожные покровы и видимые слизистые умеренно влажные, бледно-розовые. Дистальные отделы конечностей холодные, ногтевые ложа бледно-розовые. На склерах кровоизлияния. Кровотечение из носоротоглотки. Сыпь обильная. Тургор мягких тканей снижен. Синхронизация с аппаратом ИВЛ удовлетворительная. SpO₂ — не более 80–85%. Дыхание жесткое, проводилось симметрично с обеих сторон. Перкуторный звук ясный легочный, частично коробочный. Тоны сердца глухие, ритмичные. ЧСС 188 уд./мин. Наполнение пульса снижено значительно. Живот мягкий, был не вздут, не напряжен. Перистальтические шумы не выслушивались. Стула не было. За период наблюдения по назогастральному зонду

отошло около 150 мл застойного, геморрагического отделяемого. Диурез снижен до 0,5 мл/кг/час (олигоанурия). Моча мутная, с примесью крови.

В 7 ч 30 мин — развитие брадикардии и асистолии. Проведенные реанимационные мероприятия успеха не имели. В 8 ч 30 мин зафиксирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз. «Ветряная оспа, атипичная геморрагическая форма: распространенная геморрагически-везикулезная сыпь на коже, очаги поверхностных некрозов и геморрагий в слизистой оболочке ротовой полости, гортани, осложненных вторичным инфицированием, множественные эрозии в трахее, слизистой желудка. Осложнения: отек легких, серозно-гнойная микст-пневмония. Геморрагический синдром, множественные кровоизлияния в паренхиме внутренних органов, микроинфаркты в легких, печени, селезенке. Отек головного мозга. Венозное полнокровие и выраженные дистрофические изменения паренхиматозных органов».

Причиной смерти ребенка явилось редко встречающееся злокачественное течение геморрагической формы ветряной оспы. Геморрагический синдром привел к синдрому полиорганной недостаточности. Произошло нарушение кровоснабжения органов, повышение сосудистой проницаемости с выходом в интерстициальное пространство белков. В такой ситуации отсутствовало потребление кислорода тканями, осуществлялась только доставка кислорода — развилась циркуляторная и гемическая гипоксия. Основной задачей в лечении было восстановление кровообращения с помощью инфузионной терапии и инотропной поддержки. Гормонозависимая бронхиальная астма сыграла существенную роль в развитии такой клинической формы болезни. Ребенок заболел 16.06.11 г., и только к 6-му дню болезни произошло резкое ухудшение состояния с нарушением гемостаза. В случаях развития геморрагической формы в начальном периоде высыпания — папулы, а затем везикулы пропитываются геморрагическим содержимым. Возникают кровотечения из носа, желудочно-кишечного тракта, кровохарканье, гематурия и кровоизлияния во все внутренние органы и головной мозг, при этом, как правило, наступает летальный исход.

Ребенок С., 5 мес, рожд. 25.04.11 г. Поступил в инфекционное отделение из дома ребенка 25.09.11 г. с диагно-

зом «Ветряная оспа тяжелой степени». Заболел 22.09.11 г., когда появилась везикулезная сыпь на фоне нормальной температуры. 23.09.11 г. сыпь стала обильнее; 24.09.11 г. отмечено повышение температуры до 38,0 °С, продолжение подсыпаний везикулезных элементов.

Анамнез жизни. Ребенок относится к категории часто болеющих детей. От первой нежеланной беременности, родился недоношенным с массой 1730 г, ростом 42 см. В анамнезе матери угроза выкидыша, хронический пиелонефрит, хроническая внутриматочная инфекция. Ребенок находился на ИВЛ одни сутки в роддоме, с последующим лечением в детской больнице (1,5 месяца), и далее переведен в дом ребенка. С рождения выявлены врожденные пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, НК 0 степени). С 1.07.11 г. по 20.07.11 г. получал лечение в стационаре по поводу левосторонней пневмонии. С 26.07.11 г. по 25.08.11 г. повторно госпитализирован с диагнозом: двусторонняя пневмония. С 29.08.11 г. по 9.09.11 г. перенес острый простой бронхит.

При поступлении в инфекционное отделение на 4-е сутки от начала высыпаний состояние было тяжелое, обусловлено инфекционным токсикозом, гипертермией (температура тела — 39,4 °С), ЧСС — 138 ударов в минуту, ЧДД — 38 в минуту, вес — 5 кг. Находился в сознании, но был вялый, адинамичный. Была выражена распространенность кожного поражения: обильная пятнисто-папуловезикулезная сыпь на туловище, конечностях, включая ладони и подошвы, на лице, волосистой части головы. Энантемы не наблюдалось. Учитывая преморбидный фон, выраженность синдрома экзантемы, с момента поступления был назначен ацикловир 60 мг/кг/сут. 27.09.11 г. отмечено нарастание токсикоза, сыпь приобрела геморрагический характер, ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Отмечали — ЧДД 36 в мин, ЧСС — 142 уд./мин, АД 85–90/50 мм рт. ст., температуру тела — 36,6 °С, ЦВД — 6–8 мм рт. ст. Состояние ребенка было крайне тяжелым. Уровень сознания — глубокий сопор. На осмотр реагировал двигательным беспокойством. Очаговой неврологической и менингеальной симптоматики не отмечалось. Большой родничок на уровне костей черепа напряжен. Тонико-клонические судороги — купированы оксигеном

натрия. Зрачки одинакового размера. Фотореакция вялая, содружественная. Челюсть не удерживал. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-сероватые, обильно покрыты полиморфной сыпью с геморрагическим содержанием, геморрагические некрозы. Имелись свежие элементы везикулезной сыпи диаметром 2–3 мм на голове, шее, поверхности грудной клетки. На брюшной стенке, спине элементы буллезные 3–5 см, пропитаны кровью, с вторичным инфицированием. Слизистые оболочки яркие, пестрые, саливация нормальная. Дистальные отделы конечностей холодные, ногтевые ложа синюшные. Склеры обычной окраски. Отечность тканей головы, больше слева. Тurgor мягких тканей снижен. SpO₂ — 96%. Переведен на ИВЛ. Дыхание жесткое, проводилось симметрично с обеих сторон. Перкуторный звук ясный легочный, коробочный. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Наполнение пульса снижено. Живот мягкий, не вздут, болезненный инфильтрат на передней брюшной стенке. Тошноты, рвоты, срыгивания нет. Перистальтические шумы не выслушивались. Стула не было. Анурия — 0,45 мл/кг/час. Моча мутная, с примесью крови.

Тяжесть состояния ребенка была обусловлена: основным заболеванием, развитием полиорганной недостаточности (НК 2а степени, ОПН, ДН, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ОНГМ).

Общий анализ крови — эритроциты $5,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 141 г/л, цветовой показатель 0,81. Тромбоциты — $61 \times 10^9/л$. Лейкоциты $12,4 \times 10^9/л$, п-7, с-14, л-71, м-8, СОЭ — 19 мм/ч. Глюкоза крови — 5,8 ммоль/л (норма 3,3–5,5). Биохимический анализ крови: общий белок 64,6 г/л при норме 65–85, мочевины 14,5 ммоль/л при норме 2,3–8,3, креатинин — 92,6 мкмоль/л при норме 44–88, калий — 6,2 ммоль/л при норме до 5,5. Исследование гемостаза (протромбиновый индекс — 43% — гипокоагуляция). Общий анализ мочи — удельный вес 1002, белок 0,036%, лейкоциты 3–4 в п/зр. В крови на 50-й день болезни, наряду с иммуноглобулинами класса G (IgG) к вирусу *Varicella Zoster* (VZV), были выявлены в высоком уровне антитела класса IgG к гликопротеину E вируса ветряной оспы (анти-gE-IgG). Гликопротеин E (gE) VZV является главным трансмембранным вирусным белком в инфицированных клетках. Экспонируемый на поверхности клетки, он имеет высокую копияность и экс-

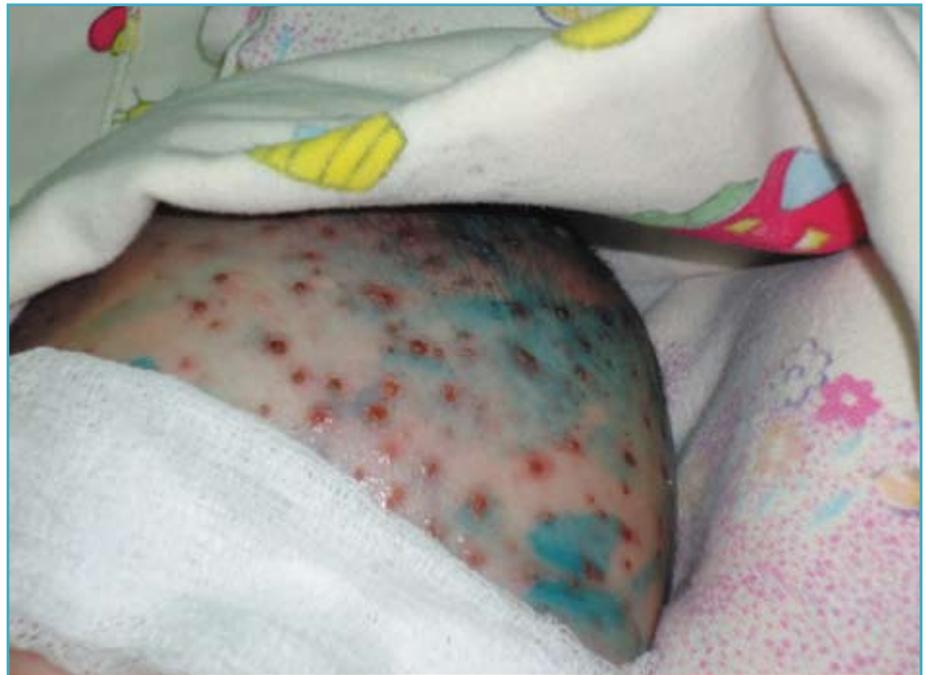


Фото 1. Больной С., 5 мес. 6-й день болезни. Геморрагическое пропитывание везикул

прессируется только в литической фазе инфекции. Все это обуславливает возможность использования анти-gE-IgG для диагностики острой фазы ветряной оспы или недавно перенесенной инфекции. Анти-gE-IgG начинают выявлять на 10–20 день после начала заболевания, и длительность их циркуляции составляет 2–3 месяца.

С целью проведения инфузионной терапии назначена одногруппная свежемороженая плазма, солевые растворы. Проведен терапевтический плазмообмен с удалением 2 объемов циркулирующей плазмы, начата процедура гемодиафильтрации на аппарате Prismaflex продолжительностью 70 часов.

В динамике состояние ребенка постепенно улучшилось. Восстановилось сознание. На осмотр реагировал двигательным беспокойством. Лихорадил субфебрильно. Зрачки одинакового размера. Фотореакция живая, содружественная. Челюсть удерживал. Кожные покровы и видимые слизистые были обильно покрыты полиморфной сыпью с инфицированными некрозами подкожной клетчатки, обильное гное течение с пораженных поверхностей кожи. Дистальные отделы конечностей теплые, ногтевые ложа розовые. Склеры обычной окраски. SpO₂ — 96%. Продолжена ИВЛ. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 126 уд./мин. Наполнение пульса не снижено. Живот мягкий, не вздут, имелся инфильтрат передней брюшной стенки, явно

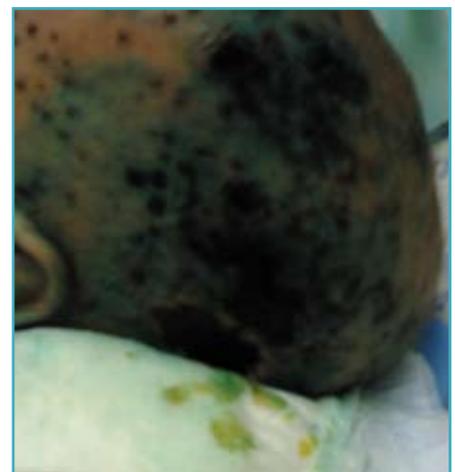


Фото 2. Геморрагическое превращение элементов у больного С. 5 мес на 8-е сутки болезни

болезненный. Тошноты, рвоты, срыгивания не было. Начато кормление через зонд. Перистальтические шумы выслушивались. Диурез восстановился до 1,6 мл/кг/час. Моча мутная, с примесью фибрина.

На фоне проведения противовирусной терапии ацикловиром, плазмообмена и гемодиафильтрации произошла нормализация основных показателей гомеостаза, купировался геморрагический синдром, и на первый план с четвертых суток от момента пребывания в ОРИТ вышли проявления вторичного инфицирования кожи и подкожной клетчатки на месте вскрывшихся пузырей. Отмечались множественные инфи-



Фото 3. Некрозы кожи на месте булл и геморрагическое пропитывание булл у больного С. 5 мес (8-е сутки от начала болезни)



Фото 4. Дефекты кожи на месте булл с инфицированием в стадии заживления у больного С. 5 мес (на 3-й неделе болезни)

цированные некрозы кожи и подкожной клетчатки (целлюлит), обильное гноетечение. Проводилась хирургическая обработка пораженных поверхностей с наложением гипертонических и мазевых антибактериальных повязок, комбинированная многоэтапная антибактериальная терапия (амписид, меронем, ванкомицин, цефтриаксон). Эпителизация завершилась на 5-й неделе от начала заболевания. Этап реабилитации осуществлялся в соматическом профильном отделении, протекал гладко без присоединения интеркуррентных заболеваний.

Противовирусное лечение, методы сорбционной эфферентной терапии (плазмообмен, купирующий геморрагический синдром, и гемодиализация, нормализующая гомеостаз) сыграли решающую роль в предотвращении фатального исхода у данного ребенка. Неблагоприятный преморбидный фон, документированный внутриутробной инфекцией, недоношенностью, бронхолегочной дисплазией отражали наличие вторичного иммунодефицита, который способствовал развитию агрессивного варианта течения ветряной оспы. Имея возможность проследить все этапы развития геморрагической формы, мы наблюдали появление геморрагического синдрома на 5-е сутки от начала болезни, его выраженность вплоть до развития синдрома полиорганной недостаточности. В дальнейшем, по мере купирования синдрома полиорганной недостаточности, происходило изменение везикулезных элементов с формированием булл, глубоких некрозов, гнойно-фибринозных наложений, инфильтрации и абсцедирования под-

кожной клетчатки с развитием целлюлита.

В настоящее время развитие агрессивных форм ветряной оспы можно профилировать с помощью вакцинации. Впервые живая вакцина против ветряной оспы была создана в 1974 г. путем последовательных пассажей на клеточных культурах из вируса штамма «Ока» в Японии. Иммунизированные живой вакциной лица приобретают длительный иммунитет против ветряной оспы и опоясывающего герпеса. В нашей стране вакцина против ветряной оспы создана и находится на стадии изучения, рекомендаций к массовому использованию пока нет [1].

Окавакс — первая зарегистрированная в мире живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы с 35-летним опытом применения, имеющая хороший профиль безопасности и переносимости, производится в Японии. Вакцина Окавакс зарегистрирована в России в 2009 г. и может быть использована для профилактики ветряной оспы как у здоровых детей, так и в группе пациентов высокого риска возможной тяжелой формы заболевания. В согласии с восточноевропейской группой экспертов России, Беларуси, Казахстана, Украины прописаны рекомендации по вакцинопрофилактике ветряной оспы [2]:

- вакцинация рекомендована группам повышенного риска осложненного течения заболевания (ВИЧ-инфицированным, пациентам с онкогематологической патологией, пациентам, проходящим терапию цитостатиками и глюкокортикостероидами);
- лицам, не болевшим ветряной оспой, находящимся в окружении пациентов

повышенного риска тяжелых проявлений заболевания;

- лицам, находящимся в окружении беременной, восприимчивой к вирусу ветряной оспы. Желательна плановая вакцинация женщин, не болевших ветряной оспой, до наступления беременности;
- лицам с целью постэкспозиционной профилактики ветряной оспы — в первые 3 дня от момента контакта с больным.

В последние годы в России рассматриваются подходы к универсальной массовой вакцинации против ветряной оспы. Последняя осуществляется в Германии, Канаде, США, Австралии и ряде других государств уже более 8–15 лет. Благодаря созданию клеточного иммунитета, она создает длительную защиту, что подтверждено 20-летними наблюдениями. Клиническими исследованиями установлена высокая иммуногенность и эффективность в защите от тяжелых форм ветряной оспы. Вакцина Окавакс вводится однократно всем лицам старше 12 месяцев. После однократной инъекции вакцины сероконверсия отмечается у 98,7% здоровых детей, у пациентов с сопутствующими заболеваниями, в том числе принимающих глюкокортикостероиды, иммунный ответ почти так же высок (92–94%). ■

Литература

1. Учайкин В. Ф., Шамшова О. В. Руководство по клинической вакцинологии. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. 590 с.
2. Баранов А. А., Балашов Д. Н., Горелов А. В. и др. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине // Педиатрическая фармакология. 2008, т. 5, № 3. с. 6–14.

ОКАВаКС

Живая аттенуированная вакцина для профилактики ветряной оспы

Всегда на один шаг впереди ветряной оспы



- Первая зарегистрированная в мире вакцина для профилактики ветряной оспы с 35-летним опытом применения ^{1, 2}
- Хороший профиль безопасности и переносимости ^{1, 2}
- По данным иммунологических исследований через 20 лет после вакцинации клеточный иммунитет сохранялся у 100% привитых ^{1, 2}
- Высокая иммуногенность и эффективность в защите от тяжелых форм заболевания, подтвержденные клиническими исследованиями ^{1, 2}
- Не содержит желатин или альбумин ³
- Вводится однократно всем лицам старше 12 месяцев ³

ОКАВаКС

Для получения дополнительной информации обращайтесь по адресу:
115035, г. Москва, Садовническая ул., д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 721 14 00, 935 86 90/91/92/93/94/95;
Факс: (495) 721 14 11, 935 86 96
Отдел фармаконадзора – (495) 935 86 91
www.privivka.ru

Ссылки:

1. Asano Y. Varicella Vaccine: the Japanese Experience. J. Infec Dis 1996; 174(Suppl 3): S310-3
2. Takahashi M. 25 years' experience with the Biken Oka strain varicella vaccine. Pediatr Drugs 2001; 3(4): 285-92
3. Инструкция по применению Окавакса

Некоторые аспекты терапии острых респираторных заболеваний у детей с аллергией

Э. Э. Локшина, кандидат медицинских наук, доцент

О. В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Зайцева, кандидат медицинских наук, доцент

О. В. Громадина

И. В. Шкляева

О. А. Муртазаева

ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, аллергия, атопия, бронхиальная астма, инфекция, возбудитель, лихорадка, воспаление, гипертермия, жаропонижающая терапия.

Проблема терапии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) остается в центре внимания на протяжении последних десятилетий в связи с высокой распространенностью среди детей (до 90% среди всех инфекционных заболеваний) [1]. Это объясняется особенностями становления иммунной системы ребенка, широким многообразием возбудителей (вирусы, бактерии, внутриклеточные микроорганизмы), высокой контагиозностью вирусных инфекций, нестойким иммунитетом к ряду из них (респираторно-синцициальные вирусы, вирусы парагриппа) и другими факторами.

Острые респираторные заболевания — это этиологически разнородная группа инфекционных болезней, имеющих сходные механизмы развития, эпидемиологические и клинические характеристики. Несмотря на многообразие этиологических факторов ОРЗ, выявляют схожий клинический симптомокомплекс: катаральные явления различной степени выраженности, насморк, кашель, повышение температуры, боль в горле, конъюнктивит и другие.

Также необходимо отметить, что в последнее время сохраняется тенденция к росту детей с аллергическими заболеваниями. Многолетние клинко-эпидемиологические исследования установили, что распространение аллергических заболеваний в разных регионах России колеблется от 15% до 35%, причем среди заболевших увеличивается число детей раннего возраста [2–4]. При этом аллергия, как преморбидный фон,

у детей с острыми респираторными заболеваниями нередко определяет особенности течения состояний, протекающих с лихорадкой и, кроме того, повышает риск возникновения аллергических реакций на применяемые медикаменты.

Повышение температуры тела у детей является достаточно частым и одним из важных симптомов острого респираторного заболевания в разных возрастных периодах. Лихорадочные состояния — это наиболее частый повод обращений к врачу-педиатру, хотя нередко родители пытаются снизить повышенную температуру тела у детей самостоятельно, применяя жаропонижающие лекарственные средства, отпускаемые без рецепта врача [1, 5]. Вопросы этиопатогенеза гипертермии и современные подходы к терапии лихорадочных состояний при ОРЗ у детей с аллергическими реакциями и заболеваниями до настоящего времени являются актуальными проблемами педиатрии.

Известно, что способность поддерживать температуру тела на постоянном уровне, независимо от температурных колебаний внешней среды (гомойотермность), позволяет организму сохранять высокую интенсивность метаболизма и биологическую активность. Гомойотермность у человека обусловлена наличием физиологических механизмов терморегуляции, а именно регуляции теплопродукции и теплоотдачи. Контроль за уравниванием процессов теплопродукции и теплоотдачи осуществляется центром терморегуляции, расположенным в преоптической области передней части гипоталамуса. Информация о температурном балансе организма в центр терморегуляции поступает, во-первых, через нейроны центра терморегуляции, реагирующие на изменение температуры крови и,

во-вторых, от периферических терморецепторов. Кроме того, в осуществлении гипоталамической регуляции температуры тела участвуют и железы внутренней секреции, главным образом, щитовидная железа и надпочечники. Благодаря координированным изменениям теплопродукции и теплоотдачи поддерживается постоянство теплового гомеостаза в организме.

В ответ на воздействие различных патогенных раздражителей при инфекционно-воспалительных заболеваниях дыхательных путей происходит перестройка температурного гомеостаза, направленная на повышение температуры тела с целью повышения естественной реактивности организма. Такое повышение температуры называют лихорадкой. Лихорадка — это защитно-приспособительная реакция организма, возникающая в ответ на воздействие патогенных раздражителей и характеризующаяся перестройкой процессов терморегуляции, приводящих к повышению температуры тела и стимулирующих естественную реактивность организма. Биологическое значение лихорадки заключается в повышении иммунологической защиты. Повышение температуры тела приводит к повышению фагоцитоза, увеличению синтеза гамма-интерферона, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), стимуляции Th1-ответа, активации и дифференцировке лимфоцитов и стимуляции антителогенеза [6]. Повышенная температура тела также препятствует размножению вирусов, бактерий и других микроорганизмов.

Лихорадка принципиально отличается от повышения температуры тела при перегревании организма, возникающего от различных причин: при значитель-

ном повышении температуры окружающей среды, активной мышечной работе и других состояниях. При перегреве сохраняется установка центра терморегуляции на нормализацию температуры, в то время как при лихорадке центр терморегуляции целенаправленно переадресовывает «установочную точку» на более высокий уровень температуры тела [6].

Поскольку лихорадка является неспецифической защитно-приспособительной реакцией организма, то причины, ее вызывающие, весьма разнообразны. Наиболее часто лихорадка встречается при инфекционных болезнях, среди которых доминируют острые респираторные заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Лихорадка инфекционного генеза развивается в ответ на воздействие вирусов, бактерий и на продукты их распада.

Лихорадочный процесс при острых респираторных заболеваниях обычно протекает в три стадии. В первой стадии температура повышается за счет значительного преобладания теплопродукции над теплоотдачей. Во второй — увеличивается теплоотдача, дальнейшего изменения температуры в течение некоторого времени (дни, часы) не происходит. В третьей, после прекращения действия пирогенов, «установочная точка» центра терморегуляции опускается до нормального уровня. Теплоотдача увеличивается за счет расширения кожных сосудов, обильного потоотделения, частого дыхания. Снижение температуры может быть постепенным или быстрым. Если резкое снижение температуры, сопровождающееся резким расширением сосудов, сочетается с интоксикацией, то может возникнуть опасный для жизни ребенка коллапс [7].

Каждый из вариантов лихорадки имеет как общие механизмы развития, так и специфические черты [8, 9]. Установлено, что интегральным компонентом патогенеза лихорадки является реакция фагоцитов периферической крови и/или тканевых макрофагов на инфекционную инвазию или неинфекционный воспалительный процесс. Первичные пирогены только инициируют развитие лихорадки, стимулируя клетки организма к синтезу вторичных медиаторов-пирогенов. Источником вторичных пирогенов становятся преимущественно клетки фагоцитирующих мононуклеаров. Вторичные пирогены — неоднородная группа провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, 6, ФНО-альфа и др.), однако основную инициирующую роль в патогенезе лихорадки играет интерлейкин-1 (ИЛ-1).

ИЛ-1 — основной медиатор межклеточного взаимодействия острой фазы воспаления. Биологические эффекты его чрезвычайно разнообразны. Под действием ИЛ-1 инициируется активация и пролиферация Т-лимфоцитов, усиливается продукция ИЛ-2, повышается экспрессия клеточных рецепторов. ИЛ-1 способствует пролиферации В-клеток и синтезу иммуноглобулинов, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления (С-реактивного белка, комплемента и др.), простагландинов и предшественников гемопоза в костном мозге. ИЛ-1 обладает прямым токсическим действием на клетки, инфицированные вирусом.

В развитии аллергических реакций ИЛ-1 также играет важную роль. Известно, что аллерген, поступая в организм, активирует макрофаги и вызывает секрецию ими ряда медиаторов, в том числе и ИЛ-1, который способствует дифференцировке Т-хелперных лимфоцитов в Т-хелперные клетки первого (Th1) и второго (Th2) класса. В результате ряда исследований было показано, что у больных, страдающих атопией, имеет место генетически обусловленный Th2-направленный иммунный ответ, что приводит к гиперпродукции IgE и развитию аллергического воспаления. В свою очередь, IgE и цитокины поврежденных эпителиальных клеток стимулируют вторичную гиперсекрецию ИЛ-1, тем самым поддерживают течение патологического процесса. Таким образом, ИЛ-1 активно синтезируется в процессе развития аллергической реакции [10].

В то же время установлено, что ИЛ-1 является основным медиатором в механизме развития лихорадки и благодаря этому часто обозначается как эндогенный или лейкоцитарный пироген. В нормальных условиях ИЛ-1 не проникает через гематоэнцефалический барьер. Однако при наличии воспаления (инфекционного или неинфекционного) ИЛ-1 достигает преоптической области передней части гипоталамуса и взаимодействует с рецепторами нейронов центра терморегуляции. При этом активизируется циклооксигеназа (ЦОГ), что приводит к увеличению синтеза простагландина E_1 и повышению внутриклеточного уровня циклического аденозин-3,5-монофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цАМФ способствует внутриклеточному накоплению ионов кальция, изменению Na/Ca соотношений и перестройке активности центров теплопродукции и теплоотдачи. Устанавливается новый уровень температурного гомеостаза — на более высокой точке, повышается теплопродукция, сни-

жается теплоотдача. Повышение температуры тела достигается за счет изменения активности метаболических процессов, сосудистого тонуса, периферического кровотока, потоотделения, синтеза гормонов поджелудочной железы и надпочечников, сократительного термогенеза (мышечное дрожание) и других механизмов [8, 11].

Особо следует отметить, что при одинаковом уровне гипертермии лихорадка у детей может протекать по-разному. Так, если теплоотдача соответствует теплопродукции, это свидетельствует об адекватном течении лихорадки и клинически проявляется относительно нормальным самочувствием ребенка, розовой или умеренно гиперемированной окраской кожи, влажной и теплой на ощупь («розовая лихорадка»). Этот тип лихорадки часто не требует применения жаропонижающих средств.

В случае, когда при повышенной теплопродукции теплоотдача неадекватна из-за нарушения периферического кровообращения, течение лихорадки прогностически неблагоприятно. Клинически при этом отмечаются выраженный озноб, бледность кожных покровов, акроцианоз, холодные стопы и ладони («бледная лихорадка»). Эти дети, как правило, нуждаются в назначении жаропонижающих препаратов в сочетании с сосудорасширяющими и антигистаминными средствами (или нейролептиками).

Одним из клинических вариантов неблагоприятного течения лихорадки является гипертермическое состояние у детей раннего возраста, в большинстве случаев обусловленное инфекционным воспалением, сопровождающимся токсикозом. При этом отмечается стойкое (6 и более часов) и значительное (выше $40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$) повышение температуры тела, сопровождающееся нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и прогрессивно нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем [4, 9]. Развитие лихорадки на фоне острых микроциркуляторных обменных нарушений, лежащих в основе токсикоза, приводит к декомпенсации терморегуляции с резким нарастанием теплопродукции, неадекватно сниженной теплоотдачей. Все это связано с высоким риском развития метаболических нарушений и отека мозга и требует срочного применения комплексной неотложной терапии. Парентерально вводят жаропонижающие препараты, проводят лечение токсикоза, при необходимости противосудорожную терапию.

Несколько иначе протекает лихорадка у детей с аллергическими заболеваниями

ми. Во-первых, у этих больных имеется склонность к выраженному и затяжному течению лихорадки, что обусловлено высоким уровнем ИЛ-1 у пациентов с атопией и, следовательно, патологическим, «замкнутым» кругом его синтеза, особенно в острый период аллергической реакции. Во-вторых, дети, предрасположенные к атопии, имеют высокую вероятность развития лихорадки лекарственного генеза (так называемая «аллергическая лихорадка»). В-третьих, необходимо учитывать, что на фоне обострения аллергии может отмечаться повышение температуры неинфекционного характера [10]. Назначение жаропонижающих препаратов (анальгетиков-антипиретиков) детям с аллергическими заболеваниями и реакциями требует строгого врачебного контроля.

Безусловно, главным принципом терапии является этиологическое лечение основного заболевания, а жаропонижающая терапия носит симптоматический характер. Стремительно расширяющийся набор лекарственных препаратов, используемых при ОРЗ (жаропонижающих, отхаркивающих, муколитиков, антибиотиков, иммуномодуляторов и других), заставляет врача решать вопрос о наиболее адекватной тактике терапии и оценке ее эффективности при ОРЗ у детей, особенно с отягощенным атопическим анамнезом. Целесообразно в комплексное лечение детям с аллергическими заболеваниями наряду с жаропонижающими включать и антигистаминные препараты.

В основе жаропонижающего эффекта анальгетиков-антипиретиков лежат механизмы угнетения синтеза простагландинов за счет снижения активности циклооксигеназы (ЦОГ). Установлено, что существует 3 изофермента ЦОГ. Так, ЦОГ-1 направляет процессы метаболизма арахидоновой кислоты на осуществление физиологических функций: образование простагландинов, оказывающих цитопротективное действие на слизистую желудка, на регуляцию функции тромбоцитов, микроциркуляторного кровотока и др. ЦОГ-2 образуется только при воспалительных процессах под влиянием цитокинов. При воспалении метаболизм арахидоновой кислоты значительно активизируется, повышается синтез простагландинов, лейкотриенов, высвобождение биогенных аминов, свободных радикалов, окиси азота и др., что обуславливает развитие ранней стадии воспаления. Блокада анальгетиками-антипиретиками ЦОГ в центральной нервной системе (ЦНС) приводит к жаропонижающему и анальгезирующему эффекту (централь-

ное действие), а снижение содержания простагландинов в месте воспаления — к противовоспалительному действию и, за счет уменьшения болевой рецепции, к обезболивающему (периферическое действие) [8, 11–13]. Очевидно, что анальгетики-антипиретики обладают жаропонижающим эффектом только при лихорадках инфекционного происхождения.

При выборе жаропонижающих средств для детей с аллергическими заболеваниями особенно важно ориентироваться на препараты с наименьшим риском возникновения побочных эффектов. В настоящее время только парацетамол и ибупрофен полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендуются Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) и национальными программами в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств [1, 11, 14–16]. Парацетамол и ибупрофен могут назначаться детям с первых месяцев жизни (с 3-месячного возраста). Рекомендованные разовые дозы: парацетамола 15 мг/кг, ибупрофена — 5–10 мг/кг. Повторное использование антипиретиков возможно не ранее чем через 4–5 часов, но не более 4 раз в сутки [17, 18].

Необходимо отметить, что механизм действия этих препаратов несколько различен. Парацетамол обладает жаропонижающим, анальгезирующим и очень незначительным противовоспалительным действием, так как блокирует ЦОГ преимущественно в ЦНС и не обладает периферическим действием. Имеются качественные изменения метаболизма парацетамола от возраста ребенка, которые зависят от зрелости системы цитохрома P-450. Важно соблюдать рекомендуемую дозировку препарата. Суточная доза 60 мг/кг у детей является безопасной, но при ее увеличении может наблюдаться гепатотоксическое действие препарата.

Ибупрофен обладает выраженным жаропонижающим, анальгезирующим и противовоспалительным действием. Ибупрофен блокирует ЦОГ как в ЦНС, так и в очаге воспаления (периферический механизм), что и обуславливает его не только антипиретический, но и противовоспалительный эффект. В результате уменьшается фагоцитарная продукция медиаторов острой фазы, в том числе и ИЛ-1 (эндогенного пирогена). Снижение концентрации ИЛ-1 также способствует нормализации температуры. Ибупрофен проявляет двойное болеутоляющее действие — периферическое и центральное. Болеутоляющее действие проявляется уже

в дозе 5 мг/кг и более выражено, чем у парацетамола. Это позволяет эффективно использовать ибупрофен при слабой и умеренной боли в горле, боли при тонзиллитах, острых средних отитах, зубной боли [19–21]. В то же время периферическое действие ибупрофена может обусловить воспалительную реакцию со стороны слизистой оболочки желудка, однако, как было показано во многих исследованиях, ибупрофен обладает наименьшей гастротоксичностью среди всех неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов [14, 22].

Несмотря на высокую эффективность анальгетиков-антипиретиков, использование их у детей не всегда безопасно. Так, в 70-е годы прошлого столетия появились убедительные данные, что применение ацетилсалициловой кислоты (аспирин) при вирусных инфекциях у детей может сопровождаться синдромом Рея (Reye), характеризующегося токсической энцефалопатией и жировой дегенерацией внутренних органов, преимущественно печени и головного мозга. Кроме того, ацетилсалициловая кислота повышает риск развития воспалительных изменений со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушает свертываемость крови, повышает ломкость сосудов, у новорожденных может вытеснять билирубин из его связи с альбуминами и тем самым способствовать развитию билирубиновой энцефалопатии. Эксперты ВОЗ не рекомендуют применение ацетилсалициловой кислоты как жаропонижающего средства у детей до 12 лет, что нашло отражение в Национальном формуляре [23]. Приказом Фармкомитета РФ от 25.03.99 г. назначение ацетилсалициловой кислоты при острых вирусных инфекциях разрешено с 15-летнего возраста.

Кроме того, в педиатрии из-за токсичности были исключены антипирин, аминофеназон, феназон, бутадиион, амидопирин, фенацетин. Из-за высокого риска гепатотоксичности в качестве жаропонижающего препарата не целесообразно использование нимесулида [24]. Использование нимесулида для лечения лихорадочного и болевого синдромов в педиатрической практике недопустимо, так как риск развития возможных побочных реакций намного выше, чем у ибупрофена и парацетамола [25–27]. Во многих европейских странах нимесулид не разрешен для использования у детей младше 12 лет.

Метамизол натрия (анальгин), который может вызвать анафилактический шок, агранулоцитоз, а также коллаптоидное состояние, не рекомендуется

ВОЗВРАЩАЯ РАДОСТЬ НОВЫХ ОТКРЫТИЙ...

Длительное действие - до 8 часов!

- Для детей с 3 месяцев до 12 лет*
- Без сахара, алкоголя и красителей



Нурофен® для детей.
Помогает избавиться от боли и жара.



Реклама. Товар сертифицирован. Рег. уг. П N014745/01, ЛСР-006017/08
* Различные формы препарата показаны для разных возрастов.

в качестве жаропонижающего препарата первого выбора. Анальгин и метамизолсодержащие препараты могут быть использованы (только парентерально) при ургентных ситуациях, таких как гипертермический синдром, острые боли в послеоперационном периоде и других, не поддающихся иной терапии [28].

Таким образом, при выборе анальгетиков-антипиретиков, особенно для детей с аллергическими заболеваниями, важно ориентироваться на высокоэффективные препараты с наименьшим риском возникновения побочных реакций. В многочисленных мультицентровых исследованиях было показано, что среди всех анальгетиков-антипиретиков ибупрофен и парацетамол являются наиболее безопасными препаратами и официально рекомендуются ВОЗ и национальными программами в педиатрической практике в качестве жаропонижающих средств. Даже при длительном их использовании частота неблагоприятных явлений оказалась сравнима и составила приблизительно 8–9% [17, 29–34].

У детей, особенно раннего возраста, острые респираторные заболевания нередко протекают с синдромом бронхиальной обструкции, что ставит вопрос об особенностях применения жаропонижающих препаратов у таких детей и возможном риске провокации бронхоспазма. Известно, что аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства могут провоцировать бронхоспазм у лиц с аспириновой непереносимостью, так как угнетают синтез простагландина E_2 , простаглицлина и тромбоксанов, способствуют увеличению синтеза лейкотриенов. Парацетамол не оказывает влияния на синтез этих медиаторов аллергического воспаления, однако бронхokonстрикция возможна и при приеме парацетамола, что связывают с истощением системы глутатиона в респираторном тракте и снижением антиоксидантной защиты. В то же время в международном исследовании было показано, что при использовании ибупрофена и парацетамола у 1879 детей с бронхиальной астмой были госпитализированы только 18, из них сходное число получали парацетамол и ибупрофен [15], что и свидетельствует об относительной безопасности этих лекарственных средств у детей с бронхиальной астмой. При бронхиолите у детей первых 6 месяцев жизни ибупрофен и парацетамол также не оказывали бронхоспастического действия. Непереносимость аспирина у детей встречается довольно редко, но в этих случаях применение нестероид-

ных противовоспалительных препаратов противопоказано. Имеющиеся достоверные данные показывают, что ибупрофен так же безопасен, как и парацетамол, у детей с астмой при отсутствии чувствительности к нестероидным противовоспалительным средствам [10, 14].

В то же время, с учетом возрастающего числа детей с аллергическими заболеваниями, остается большая актуальность в изучении влияния жаропонижающих препаратов на формирование аллергического воспаления. Так, в ходе третьей фазы международной программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей) родители или опекуны детей 6–7-летнего возраста письменно отвечали на вопросы анкеты о симптомах астмы, аллергического риноконъюнктивита и экземы, а также нескольких факторах риска, включая использование парацетамола в качестве жаропонижающего средства у детей пятилетнего возраста, и частоте использования парацетамола в течение последних 12 месяцев. В исследование были включены 205 487 детей в возрасте 6–7 лет из 73 центров 31 страны. Многофакторный анализ выявил связь между использованием парацетамола в качестве жаропонижающего средства у детей первого года жизни и увеличением риска возникновения симптомов бронхиальной астмы при достижении детьми 6–7-летнего возраста (отношение шансов $OR = 1,46$ (95-процентный доверительный интервал (ДИ): 1,36–1,56)). Такое использование парацетамола было связано с дозозависимым увеличением риска возникновения симптомов астмы ($OR = 1,61$ (ДИ: 1,46–1,77) и $OR = 3,23$ (ДИ: 2,91–3,60) соответственно для среднего по частоте и частого использования по сравнению с теми, кто парацетамол не применял). Также использование парацетамола было связано с риском возникновения тяжелых проявлений астмы, с характерными для популяции рисками в 22–38% случаев. Использование парацетамола как у детей первого года жизни, так и у детей 6–7-летнего возраста было, помимо прочего, связано с увеличением риска возникновения симптомов аллергического риноконъюнктивита и экземы [35].

Таким образом, одним из факторов риска, возможно, играющим определенную роль в патогенезе астмы, является использование парацетамола [29, 36]. Действительно, риск развития астмы может быть увеличен действием параце-

тамола на плод [36–38], новорожденного [39], ребенка старшего возраста [40], а также на взрослых [41]. Данная связь наблюдалась у населения как развитых, так и развивающихся стран с различным жизненным укладом и не может быть объяснена отсутствием использования аспирина больными с астмой.

Рандомизированное контролируемое исследование [42] показало, что использование парацетамола для снятия симптомов лихорадки у детей с астмой связано с двукратным увеличением частоты посещения поликлиники по поводу астмы по сравнению с частотой посещения при использовании ибупрофена.

Увеличение употребления парацетамола за последние 50 лет произошло одновременно с увеличением распространенности астмы по всему миру [43]. Анализ экологического состояния на основании данных стран-участников первой фазы исследования ISAAC и Европейского сообщества по изучению здоровья дыхательной системы (ECRHS) [35] выявил положительную связь между употреблением парацетамола на 1 человека и широкой распространенностью астмы у детей и взрослых соответственно.

Использование парацетамола на первом году жизни ребенка и в более позднем возрасте связано с риском возникновения астмы, риноконъюнктивита и экземы в возрасте от 6 до 7 лет [44, 45].

Хорошо известно, что методы доставки, органолептические свойства и даже внешний вид лекарственного средства в педиатрии не менее важны, чем само лекарство. Именно от метода доставки во многом зависит эффективность препарата. Маленькие дети на фоне лихорадки часто отказываются не только от еды, но и от приема лекарств. Поэтому в случаях, когда ребенок не может принимать лекарство внутрь из-за тошноты, неспособности глотать или если ему нельзя есть, например, после операции, целесообразно использование лекарственного препарата в виде свечей. Очень часто суппозитории применяются в комбинированной терапии: в течение дня больной получает таблетки или суспензию, а на ночь — свечи, что создает лучший терапевтический эффект благодаря более равномерному и длительному поддержанию концентрации препарата в крови.

Таким образом, у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом жаропонижающая терапия должна назначаться строго индивидуально, с учетом клинических и анамнестических данных. При назначении любого антипиретика необ-

ПОДПИШИСЬ

НА ЖУРНАЛ

Лечащий Врач

И ЧИТАЙ БОЛЬШЕ!



КНИГА НА ВЫБОР В ПОДАРОК*

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ ГОДОВОЙ ПОДПИСКИ

* Акция действительна до 31 декабря 2012

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ: ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА**

Мельниченко Г.А., Удовиченко О.В., Шведова А.Е.

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В книге обсуждаются частые ошибки в диагностике и лечении заболеваний эндокринной системы. Отдельные главы посвящены болезням гипофиза, щитовидной железы, паращитовидных желез, ожирению, остеопорозу и др. В главе «Сахарный диабет» описываются, в частности, многие неверные представления об инсулинотерапии, диете, диабетической стопе. Кроме того, в отдельной главе даются некоторые рекомендации по ведению беременности при различных болезнях эндокринной системы.

СПРАВОЧНИК ГИНЕКОЛОГА-ЭНДОКРИНОЛОГА

Тумилович Л.Г., Геворкян М.А.

Издательство: ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

В справочнике в краткой форме представлены современные данные о структуре и функции репродуктивной системы, биологических свойствах половых гормонов, патогенезе и клинических проявлениях эндокринных нарушений гормональной и генеративной функции. Изложены информативные диагностические методы выявления гинекологической патологии, наиболее эффективные методы гормональной терапии, а также современные вспомогательные репродуктивные технологии. В приложении представлены гормональные и метаболические показатели нормы, функциональные пробы, эхоскопические параметры матки и яичников в норме и патологии, а также список современных гормональных препаратов, применяемых для контрацепции и заместительной гормональной терапии.

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ «ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ»*

СТОИМОСТЬ ПОДПИСКИ

6 номеров

для получения по почте (РФ) - 660 руб.

11 номеров

для получения по почте (РФ) - 1210 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 мая 2012 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

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

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: (499) 253-92-04/05 с пометкой "МАРКЕТИНГ", по адресу: Россия, 123056, Москва, Электрический пер., д.8, стр.3, издательство "Открытые системы" или по e-mail: SAFRONOV@OSP.RU

ОТРЕЗНАЯ КАРТОЧКА ЛВ № 3/12

Пожалуйста, заполните печатными буквами:

Ф. И. О. _____ А д р е с _____
полностью страна, индекс, нас._____ пункт, область, улица,
дом/корп./кв.

Место работы _____

Должность _____

Специальность _____ **Т е л е ф о н** _____

Оплаченная сумма _____

Прошу оформить подписку на журнал «Лечащий Врач»

ходимо внимательно отнестись к определению дозы лекарственного средства, избегать использования комбинированных препаратов, содержащих более одного жаропонижающего средства, понимать роль дегидратации при рвоте, снижении потребления жидкости, диарее. Кроме того, необходимо отметить, что курсовое применение антипиретиков без уточнения причин лихорадки совершенно недопустимо. Препаратами выбора при лихорадке инфекционно-воспалительного генеза у детей являются парацетамол и ибупрофен. ■

Литература

- Основные респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с.
- Детская аллергология. Руководство для врачей / Под ред. А. А. Баранова, И. И. Балаболкина. М., 2006. 688 с.
- Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей (Программа ISAAC в России). Пособие для врачей. М., 1998. 30 с.
- Аллергия у детей: от теории к практике / Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров, 2010–2011. 668 с.
- Таточенко В. К. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей // Русский медицинский журнал. 2000, № 3, с. 40–42.
- Баранов А. А., Таточенко В. К., Бакрадзе М. Д. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению. М.: Союз педиатров России, 2011. 228 с.
- Зайцева О. В. Место анальгетиков и антипиретиков в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Consilium Medicum. 2007. № 1. С. 21–23.
- Коровина Н. А., Заплатников А. Л. и соавт. Лихорадка у детей. Рациональный выбор жаропонижающих лекарственных средств. Рук-во для врачей. М., 2000. 67 с.
- Лоурин М. И. Лихорадка у детей. Пер. с англ. М.: Медицина, 1985. 255 с.
- Зайцева О. В. Лихорадка у детей с аллергическими реакциями и заболеваниями // Лечащий Врач. 2003. № 3. С. 48–52.
- Ветров В. П., Длин В. В., Османов И. М. и др. Рациональное применение антипиретиков у детей. Пособие для врачей. М., 2002. 23 с.
- Chandrasekharan N. V., Hu Dai, Lamar Turepu Roos K., Nathan K. Evanson, Joshua Tomsik, Elton Terry S., Daniel L. Simmons. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression // Proc Natl Acad Sci. USA: 2002. Т. 99. № 21. С. 13926–13931.
- Зайцева О. В. Эффективность Ибупрофена в терапии острой боли у детей // Педиатрия. 2004, № 2, с. 37–41.
- Lesko S. M., Mitchell A. A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen: a practitioner-based randomized clinical trial // JAMA. 1995, 273, 929–933.
- Lesko S. M., Mitchell A. A. Renal function after short-term ibuprofen use in infants and children // Pediatrics. 1997, 100, 954–957.
- The management of fever in young children with acute respiratory infections in developing countries/WHO/ARI/93.90/, Geneva, 1993.
- Autret E. et al. Evaluation of ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever // Eur J Clin. 1997; 51: 367–371.
- Государственный реестр лекарственных средств. М.: МЗ РФ, 2000. 1202 с.
- Bertin L., Pons G. et al. Randomized, double-blind, multicenter, controlled Trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children // J Pediatr. 1991, 119 (5): 811–814.
- Bosek V., Migner R. Year book of pain. 1995; 144–147.
- Лебедева П. Н., Никода В. В. Фармакотерапия острой боли. М.: АИР-АПТ, 1998. С. 184.
- Fries J. F., Bruce B. Rates of serious gastrointestinal events from low dose use of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and ibuprofen in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. 2003. 30. 2226–2233.
- Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 1. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. 2000; 975 с.
- Таточенко В. К. Принципы назначения детям жаропонижающих средств // Приложение Consilium medicum. 2008. Педиатрия. № 2, с. 124–126.
- Merlani G., Fox M., Oehen H. P. et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001; 57: 321–326.
- Saha K. Use of nimesulide in Indian children must be stopped // BMJ. 2003; 326: 713.
- Таточенко В. К. Опасный жаропонижающий препарат для детей // Педиатрическая фармакология. 2006; 1: 71–71.
- Tenne H. A., Zaytseva O. V. Представления о механизмах лихорадки у детей и принципах жаропонижающей терапии // Русский медицинский журнал. 2003. т. 11, № 1 (173), с. 31–37.
- Allmers H. Frequent acetaminophen use and allergic diseases: is the association clear? // J Allergy Clin Immunol. 2005; 116: 859–862.
- Czaykowski D. et al. Evaluation of the antipyretic efficacy of single dose ibuprofen suspension compared to acetaminophen elixir in febrile children // Pediatric Research. 1994, April; Vol. 35, № 4, Part 2, Abstr. 829.
- Eneli I., Sadri K., Camargo C. Jr., Barr R. G. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence // Chest. 2005; 127: 604–612.
- Kelley M. T., Walson P. D., Edge H. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ibuprofen isomers and acetaminophen in febrile children // Clin. Pharmacol. Ther. 1992; 52: 181–189.
- McKeever T. M., Lewis S. A., Smith H. A., Burney P., Britton J. R., Cassano P. A. The association of acetaminophen, aspirin, and ibuprofen with respiratory disease and lung function // Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171: 966–971.
- Perrott D. A., Pira T., Goodenough B., Champion G. D. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis // Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158: 521–526.
- Beasley R., Clayton T., Crane J., von Mutius E., Lai C. K., Montefort S., Stewart A. ISAAC Phase Three Study Group. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme // Lancet. 2008, Sep, 20; 372 (9643): 1039–1048.
- Eneli I., Sadri K., Camargo C. Jr., Barr R. G. Acetaminophen and the risk of asthma: the epidemiologic and pathophysiologic evidence // Chest. 2005; 127: 604–612.
- Garcia-Marcos L., Sanchez-Solis M., Perez-Fernandez V., Pastor-Vivero M. D., Mondejar-Lopez P., Valverde-Molina J. Is the effect of prenatal paracetamol exposure on preschool wheezing modified by asthma in the mother? // Int Arch Allergy Immunol. 2009; 149 (1): 33–37.
- Shaheen S. O., Newson R. B., Henderson A. J. et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood // Clin Exp Allergy. 2005; 35: 18–25.
- Newson R. B., Shaheen S. O., Chinn S., Burney P. G. J. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis // Eur Respir J. 2000; 18: 817–823.
- Koninman R., Chan Y. H., Tan T. N., Van Bever H. P. A matched patient-sibling study on the usage of paracetamol and the subsequent development of allergy and asthma // Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18: 128–134.
- Kuschnir F. C., Alves da Cunha A. J. L. Environmental and socio-demographic factors associated to asthma in adolescents in Rio de Janeiro, Brazil // Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18: 142–148.
- Rebordosa C., Kogevinas M., Olsen J. Acetaminophen use during pregnancy and risk of wheezing and asthma in childhood // Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: A80.
- Cohee C., Cheng S., MacDonald C. et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood // J Epidemiol Community Health. 2004; 58: 852–857.
- Vlaski E., Stavrik K., Isjanowska R., Seckova L., Kimovska M. Acetaminophen intake and risk of asthma, hay fever and eczema in early adolescence // Iran J Allergy Asthma Immunol. 2007; 6: 143–149.
- Wong G. W. K., Leung T. F., Ma Y., Liu E. K. H., Yung E., Lai C. K. W. Symptoms of asthma and atopic disorders in preschool children: prevalence and risk factors // Clin Exp Allergy. 2007; 37: 174–179.

Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца

М. Е. Стаценко, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Туркина, кандидат медицинских наук, доцент

Б. А. Лемперт, доктор медицинских наук

Е. Д. Евтерева

**ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет
Минздравсоцразвития России, Волгоград**

Ключевые слова: сердечно-сосудистая система, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, миокардиальная цитопротекция, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, метаболический синдром, диастолическая дисфункция, кардиомиоциты, гипертрофия желудочков, гиперсимпатикотония.

Несмотря на успехи, достигнутые в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), до настоящего времени они остаются основной причиной смерти населения России: по данным Госкомстата, в 2009 году от ССЗ умерло 956 тыс. 273 человека, из них 43,4% — от ишемической болезни сердца [1]. Современная стратегия оказания помощи больным с ишемической болезнью сердца (ИБС) включает модификацию факторов риска, медикаментозную терапию и реваскуляризационные вмешательства, что играет ключевую роль в лечении этих пациентов. Фармакологическое лечение стабильной стенокардии предусматривает, прежде всего, использование препаратов, улучшающих прогноз у больных стенокардией (антиагреггантные средства^A, гипотипидемические препараты^A, бета-адреноблокаторы^A, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента^A). Вместе с тем не менее важным направлением лечения пациентов является оптимальная антиангинальная терапия, направленная на улучшение качества жизни (нитраты короткого^B и длительного^C действия, бета-адреноблокаторы^A, антагонисты кальция^A, ингибитор I₁-каналов синусового узла^{B1}) [2]. Однако использование препаратов гемодинамического действия (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов), обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой, не всегда эффективно контролируют симптомы заболевания даже при использовании двух и более препаратов этой группы. Более того, результаты сравнительных исследований свидетельствуют об отсутствии явных преимуществ комбинаций лекарственных средств перед монотерапией и об увеличении частоты побочных эффектов при использовании двух и более препаратов этой группы [3, 4]. По-видимому, это связано с тем, что возможности терапии по этому направлению ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом. Кроме того, для этих препаратов характерны многочисленные побочные эффекты, являющиеся, по сути, продолжением их основного терапевтически желательного воздействия на сердечно-сосудистую систему и, в ряде случаев, существенно ограничивающие их применение [5]. Доступность кар-

диохирургического пособия в России пока ограничена. Поэтому поиск принципиально новых путей в лечении сердечно-сосудистой патологии, в связи с пониманием сущности нарушений, происходящих в метаболизме кардиомиоцита при гипоксии, формирование новых представлений о патогенезе ишемической болезни сердца, описание новых адаптационных ишемических синдромов («оглушенность», гибернация и прекодиционирование миокарда») открыло возможность для нового направления медикаментозного воздействия на ишемизированный миокард — миокардиальную цитопротекцию (МЦ).

Миокардиальные цитопротекторы — препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда» (термин предложен М. van Bilsen и соавт. в 2004 году [6] для обозначения патологических изменений, опосредованных избытком активации жирных кислот в кардиомиоците). Единой классификации кардиоцитопротекторов не существует, поэтому с нашей точки зрения привлекает внимание классификация, предложенная Михиным В. П. (2011), построенная на основании локализации фармакологического эффекта препарата [7]:

Классификация кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта:

1. Внутримитохондриальные цитопротекторы.
 1. 1. Торможение окисления жирных кислот:
 - подавление бета-окисления жирных кислот (триметазин);
 - подавление транспорта жирных кислот в митохондрии (мельдоний).
 1. 2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина).
 1. 3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q₁₀).

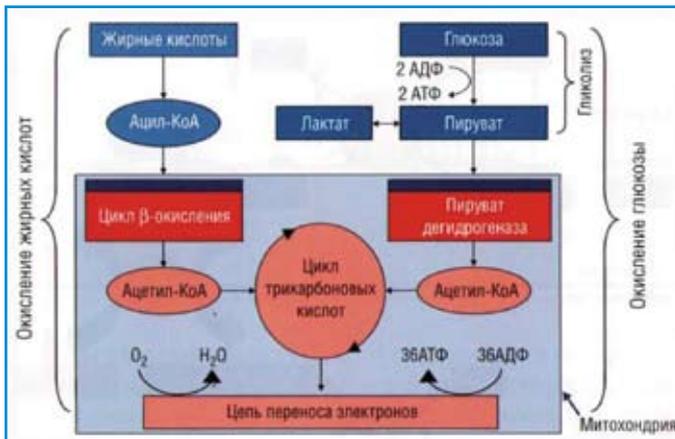


Рис. 1. Два пути утилизации энергетических субстратов в кардиомиоцитах (Асташкин Е. И., Глезер М. Г., 2009)



Рис. 2. Метаболизм клетки в условиях ишемии

2. Транспорт энергетического субстрата в митохондрии (фосфокреатин, глюкозоинсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота).
3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиатриазолин) — мало разработаны и малоэффективны.
4. Антиоксиданты и митохондриальные цитопротекторы, обладающие антиоксидантными свойствами.

В норме между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем имеется четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и, следовательно, функции клеток сердца. В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии в кардиомиоцитах служат свободные жирные кислоты (СЖК), обеспечивающие от 60% до 80% синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), и глюкоза (20–40% синтеза АТФ) [8]. Глюкоза вначале подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого (около 10%) количества АТФ и пирувата, а затем пируват поступает в митохондрии, где с помощью пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК) подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил коэнзима А (ацетил-КоА). Свободные жирные кислоты, поступая в цитоплазму кардиомиоцита, преобразуются в ацилкоэнзим А (ацил-КоА) жирных кислот, который затем подвергается бета-окислению в митохондриях с образованием ацетил-КоА. Образующийся в ходе метаболизма глюкозы и СЖК ацетил-КоА поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ [8] (рис. 1, 2).

Оптимизация энергетического метаболизма миокарда предоставляет большие возможности в плане защиты сердечной мышцы от ишемических повреждений [9]. Однако при выборе препарата следует учитывать, что окисление глюкозы в метаболической цепи

синтеза АТФ требует на одну молекулу АТФ на 35–40% кислорода меньше, чем при окислении жирных кислот (ЖК), при этом экономия кислорода обеспечивается не только за счет особенностей метаболического цикла окисления глюкозы (до 20%), но и за счет отсутствия необходимости поступления жирных кислот в митохондрии (около 15–20%), активный транспорт которых требует АТФ, дефицитного в условиях гипоксии. Установлено, что ишемия миокарда на клеточном уровне характеризуется снижением окисления глюкозы и повышением использования ЖК. Резкий дисбаланс между окислением глюкозы и ЖК в сторону последних, а также повышенная концентрация ЖК в ишемизированной зоне являются основными факторами реперфузионного повреждения и дисфункции миокарда, развития опасных нарушений ритма сердца [10]. Поэтому использование препаратов, разными путями блокирующих бета-окисление ЖК и на альтернативной основе стимулирующих окисление глюкозы, рассматривается как наиболее перспективное направление миокардиальной цитопroteкции. Наиболее изученными препаратами, блокирующими окисление ЖК, являются р-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся используемые в России триметазидин и мельдоний. Каждый из этих препаратов имеет свой механизм блокирования окисления ЖК [11, 12].

Триметазидин тормозит бета-окисление длинноцепочечных и короткоцепочечных жирных кислот в митохондриях, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления жирных кислот (3-кетоацил-КоА-тиолазу) [13], что сопровождается относительным возрастанием роли гликолиза в миокарде с соответственным увеличением эффективности процесса энергообразования и одновременным уменьшением образования свободных радикалов на фоне блокады бета-окисления ЖК.

Мельдоний уменьшает интенсивность бета-окисления ЖК посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий, а также нарушения дыхания митохондрий [14]. Вышеописанные положительные эффекты опосредованы тем, что мельдоний, являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов гамма-бутиробетаингидроксилазы, катализирующей конверсию гамма-бутиробетаина в карнитин, тормозит поступление в клетку карнитина, тем самым снижая карнитин-зависимый транспорт ЖК в митохондрии мышечной ткани. Следует отметить, что триметазидин не мешает накоплению активированных ЖК в митохондриях, при этом происходит неизбежное их накопление внутри митохондрий [8], что может служить источником образования токсических пероксидов в результате активации свободно-радикальных процессов при ишемии и реперфузии [15].

Клинические исследования, проведенные до настоящего времени, показали высокую антиангинальную активность каждого из вышеописанных р-FOX-ингибиторов. Триметазидин — первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АКК/ААС), а также экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) в качестве антиангинального средства для лечения больных стабильной стенокардией [2, 16, 17], что явилось отражением клинических исследований, проведенных как за рубежом, так и в нашей стране: TRIMPOL-1, ТАСТ, ТРИУМФ, ПРИМА и др. [18–21]. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии, триметазидин показан к назначению на любом этапе терапии стабильной ИБС для усиления антиангинальной эффективности гемодинамически активных препаратов (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция или нитратов),

а также в качестве альтернативы им при их непереносимости или противопоказаниях к применению [2].

Высокая антиишемическая эффективность мельдония (3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата) продемонстрирована в целом ряде международных исследований последних лет при стенокардии (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II) [22–24], инфаркте миокарда, аортокоронарном шунтировании, отмечено положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов [25, 26]. Отмечен антиаритмогенный эффект мельдония, уменьшение потребности в ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных с артериальной гипертензией, в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической хронической сердечной недостаточности [27, 28].

Одним из зарегистрированных в России препаратов мельдония является Кардионат. Одним из первых исследований его эффективности стала оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функционального состояния миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, сделанная в работе Кузнецовой А. В. и Теплякова А. Т. (2007) [29]. Добавление Кардионата к стандартной базисной антиангинальной терапии у больных ИБС в сочетании с АГ на фоне СД 2-го типа привело к статистически значимому увеличению переносимости физических нагрузок, достоверному снижению частоты ангинозных приступов и уменьшению потребности в нитроглицерине, отмечено снижение функционального класса стенокардии.

В работе Посенковой О. М. с соавт. (2009) [30] изучено влияние терапии мельдонием на динамику качества жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде. Терапия с добавлением Кардионата позволила этим пациентам сохранить близкие к исходному уровню жизненной активности и психоэмоциональное состояние, положительно влияла на физический и психологический компоненты качества жизни у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

Кардионат хорошо зарекомендовал себя в геронтологической практике. Согласно российской статистике, большую часть больных с ИБС составляют пожилые люди, а учитывая возрастные особенности фармакокинетики большинства лекарственных препаратов, в их применении у пожилых возникает довольно много сложностей. В работе Михайлова М. Н. с соавт. (2009) продемонстрирована не только клиническая эффективность, но и хорошая переносимость Кардионата при его использовании в комплексной терапии лиц пожилого и старческого возраста с хроническими формами ИБС. Достоверно сократились число ангинозных приступов в течение суток, их продолжительность, интенсивность, а также потребность в нитроглицерине, что сопровождалось достоверным повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением показателей теста с 6-минутной ходьбой. У 56% больных, включенных в исследование, имело место уменьшение степени депрессии интервала ST. Клинический эффект применения препарата проявлялся на 5–7 сутки лечения и достигал максимума к концу 3-й недели [31].

У нас также имеется опыт по использованию Кардионата в клинически сложных ситуациях, а именно у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза в сочетании с метаболическим синдромом (МС). Кардионат назначался в течение 12 недель в суточной дозе 1000 мг в составе базисной терапии (БТ) ХСН, пациентам в возрасте 45–65 лет (основная группа), ХСН II–III функционального класса по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) (2002), перенесшим инфаркт миокарда. Полученные нами результаты продемонстрировали, что препарат Кардионат в составе комбинированной терапии больных с ХСН и МС способствует улучшению структурно-функциональных

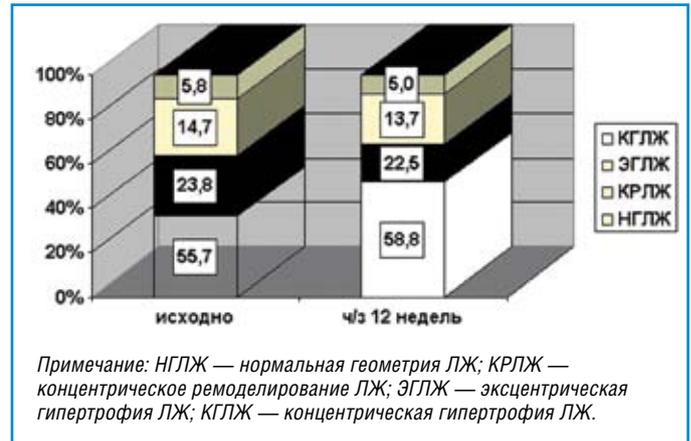


Рис. 3. Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии у больных с ХСН и МС



Рис. 4. Динамика ремоделирования левого желудочка на фоне базисной терапии с включением Кардионата у больных с ХСН и МС

параметров сердца, уменьшению доли пациентов с концентрическим ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) и эксцентрической гипертрофией ЛЖ, более частому выявлению нормальной геометрии ЛЖ (рис. 3, 4). В конце 12-недельной БТ с включением Кардионата отмечен рост количества больных с нормальной геометрией левого желудочка (НГЛЖ). В группе базисной терапии (контрольная группа) количество пациентов с нормальной геометрией ЛЖ увеличилось на 5,6% ($p < 0,05$). На фоне дополнительного назначения Кардионата произошло уменьшение суммарного количества больных с концентрической гипертрофией ЛЖ (КГЛЖ) с 6,7% до 3,3% и эксцентрической гипертрофией ЛЖ (ЭГЛЖ) с 13,3% до 10%. В группе базисной терапии произошло менее значимое снижение частоты выявления КГЛЖ с 5,8% до 5,0% и ЭГЛЖ с 14,7 до 13,7%. Различия между группами по конечным результатам не достигли критерия достоверности ($p < 0,1$).

В группе больных, дополнительно принимавших Кардионат, отмечено увеличение доли I стадии диастолической дисфункции (ДД) за счет снижения количества больных со II и III стадиями (рис. 5). Частота выявления ДД II стадии у больных ХСН и МС в основной группе снизилась на 20,1% vs 8,3% в группе контроля (прием препаратов базисной терапии ХСН) ($p > 0,05$). ДД III стадии, определяемая при первичном обследовании у 3,3% больных основной группы, по окончании 12-недельной терапии не выявлялась. Последняя, как известно, имеет наихудший прогноз и ассоциируется с высоким риском смерти у больных с сердечно-сосудистой патологией [32].

Установлено, что дополнительный к БТ прием Кардионата способствует улучшению нарушенной автономной регуляции сердца за счет

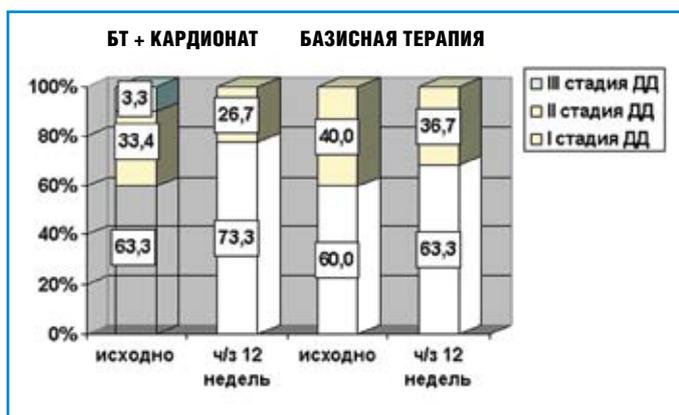


Рис. 5. Влияние базисной терапии с включением Кардионата на диастолическую функцию левого желудочка у больных ХСН и МС

снижения гиперсимпатикотонии и уменьшения индекса напряжения регуляторных систем. Анализ результатов проведенной в обеих группах пробы на вегетативную реактивность показал, что исходно у всех больных ХСН и МС преобладал гиперсимпатикотонический тип реакции (70% и 66,7% в основной и контрольной группе соответственно). На втором месте по частоте встречаемости был нормальный тип вегетативной реактивности: 23,3% в 1-й группе и 26,6% во 2-й группе. Асимпатикотоническая вегетативная реактивность была представлена в обеих группах у равного количества больных. Через 12 недель терапии в основной группе нормальная вегетативная реактивность регистрировалась у 36,7% пациентов, гиперсимпатикотоническая — у 53,3% и у 10% — асимпатикотоническая. Таким образом, в 1-й группе доля больных с гиперсимпатикотоническим типом реакции снизилась на 23,9% за счет роста количества пациентов с нормотонией. В группе контроля к концу исследования снижение доли больных с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью произошло только на 15,0% ($p > 0,05$).

Применение Кардионата в составе БТ больных с ХСН и МС сопровождается антиангинальным эффектом (достоверным урежением приступов стенокардии (на 31,9% vs 17,4% в контрольной группе) и уменьшением потребности в нитроглицерине — до $2,2 \pm 0,8$ таблетки в неделю в основной группе vs $3,3 \pm 0,7$ таблетки в группе контроля; $p < 0,05$), субъективным и объективным улучшением клинического состояния и качества жизни больных. По нашему мнению, благоприятное действие препарата может быть опосредовано его положительным влиянием на углеводный и липидный обмен (выявлено достоверное повышение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности, снижение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов), степень выраженности инсулинорезистентности (оценка проводилась по индексу HOMA-IR — HОmeostasis Model Assessment), что обосновывает патогенетичность и целесообразность использования Кардионата в лечении пациентов с ХСН ишемической этиологии в сочетании с МС [33].

Сукцинат 2-этил-6 метил-3 оксипиридин стимулирует прямое окисление глюкозы по пентозофосфатному шунту, активируя сукцинат-дегидрогеназный путь окисления, переключая клеточный метаболизм с преимущественного окисления ЖК на окисление глюкозы. При улучшении оксигенации миокарда этилметилгидроксипиридина сукцинат не препятствует окислению ЖК на фоне полного использования в энергетической цепи глюкозы. Это отличает его от триметазидина и мельдония, которые блокируют бета-окисление ЖК как в условиях гипоксии, так и при восстановлении коронарного кровотока. Этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает уровень восстановленных нуклеотидов (НАДФН), что усиливает антиоксидант-

ную защиту клетки и способствует сохранению уровня эндогенных антиоксидантов.

Проведенные клинические исследования продемонстрировали эффективность и безопасность применения препарата в комбинированной терапии стабильной стенокардии, приводя к увеличению толерантности к физической нагрузке [34], хронической сердечной недостаточности [35]. Вместе с тем этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает выраженной антиоксидантной активностью, что позволяет при его использовании уменьшить клинические проявления оксидативного стресса при неотложной кардиологической патологии [36].

Из нового класса метаболически активных антиангинальных средств, используемых при лечении ИБС, внимания заслуживает никорандил — активатор АТФ-зависимых калиевых каналов. В исследовании IONA (Impact Of Nikorandil in Angina) было продемонстрировано снижение частоты госпитализаций, риска сердечной смерти или нефатального инфаркта миокарда у пациентов со стабильной стенокардией, получавших никорандил дополнительно к обычной терапии [37]. Особенностью его действия является то, что его кардиопротективный эффект проявляется только в случае назначения перед ишемией; прекондиционирование на фоне реперфузии («посткондиционирование») при использовании активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов не происходит. Это, разумеется, серьезно ограничивает его клиническое применение.

В заключение хотелось бы отметить еще один важный аспект дополнительных возможностей, ассоциированных с применением МЦ. В свете полученных к настоящему времени данных о положительном их влиянии на функциональное состояние почек, углеводный, липидный обмен, инсулинорезистентность [38–41] представляется весьма актуальным продолжить изучение их влияния не только на патогенетические факторы ишемического процесса, но и на различные органы и системы.

Таким образом, сегодня миокардиальная цитопroteкция является новым, получившим доказательную базу направлением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с малым временем их изучения отсутствует серьезная доказательная база их влияния на выживаемость и смертность у больных с ССЗ. Однако полученные к настоящему времени клинические данные, свидетельствующие о повышении эффективности лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, свидетельствуют о перспективности их применения в комбинированной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией. ■

Литература

1. Медико-демографические показатели в Российской Федерации в 2009 году. Статистические материалы. М., 2010.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Сборник / Под редакцией Р.Г. Оганова. 3-е издание. М., 2010: 592 с.
3. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP — Angina Treatment Pattern) // Кардиология. 2003; 5: 9–15.
4. Fox K.M., Mulcahy D., Findlay I. et al. On behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina // Eur Heart J. 1996; 17: 96–103.
5. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия // Consilium Medicum. 2002; 4 (11): 572–575.
6. Van Bilsen M., Smeets P.J., Gilde A.J., van der Vusse G.J. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? // Cardiovasc. Res. 2004; 61 (2): 218–226.

7. Михин В. П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии // Архив внутренней медицины. 2011; 1: 21–28.
8. Stanley W. C., Recchia F. A., Lopaschuk G. D. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart // *Physiol Rev.* 2005; 85: 1093–1129.
9. Шляхто Е. В., Галагудза М. М., Нифонтов Е. М. и др. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии // *Сердечная недостаточность.* 2005; 4: 148–156.
10. Pillutla P., Hwang Y. C., Augustus A. et al. Perfusion of hearts with triglyceride-rich particles reproduces the metabolic abnormalities in lipotoxic cardiomyopathy // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288: 1229–1235.
11. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Толстов С. Н. Место р-FOX-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа // *Российский кардиологический журнал.* 2011; 2: 102–110.
12. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В., Полетаева Л. В. Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2011; 2: 9–14.
13. Kantor P. F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G. D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial longchain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // *Circ Res.* 2000; 86: 580–588.
14. Hanaki Y., Sugiyama S., Ozawa T. Effect of 3-(2,2,2-trimethylhydrazinium) propionate, gamma-butyrobetaine hydroxylase inhibitor, on isoproterenol — induced mitochondrial dysfunction // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1999; 64: 157–160.
15. Калвинш И. Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии. Рига: ПАО «Grindex», 2001. 5 с.
16. Management of stable angina pectoris: recommendations of the Task force of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* 1997; 18: 394–413.
17. Gibbons R. J., Chatterjee K., Daley J. et al. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina // *J Am Coll Cardiol.* 1999; 33: 2092–2197.
18. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochelska M. et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A sub-study from TRIMPOL-I // *Cardiovasc Drug Ther.* 1999; 13: 215–220.
19. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (ТАСТ — Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy) // *Сердце.* 2002; 1: 204–206.
20. Маколкин В. И., Осадчий К. К. Эффективность и переносимость триметазида при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ) // *Кардиология.* 2003; 6: 18–22.
21. Васюк Ю. А., Шальнова С. А., Куликов К. Г., Школьник Е. Л. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы // *Кардиология.* 2008; 12: 10–13.
22. Dzerve V., Matison D., Pozdnyakov Y., Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial // *Sem Cardiovasc Med.* 2010; 16 (3): 1–8.
23. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II // *Квітень.* 2010, № 7, 236.
24. Dzerve Vilnis, MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial «MILSS I» *Medicina (Kaunas)* 2011; 47 (10): 544–551.
25. Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Хегай С. В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора

Кардионат®

Мельдоний с безупречной репутацией



■ Уменьшает частоту приступов стенокардии

■ Обладает кардиопротективным и вазодилатирующим действием

■ Повышает работоспособность

Произведено ЗАО «Макиз-Фарма»
www.stada.ru

STADA
C I S

МАКИЗФАРМА

- милдроната // Российский кардиологический журнал. 2009; 2 (76): 54–58.
26. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000; 6: 69–74.
 27. Хлебодаров Ф. Е., Михин В. П. Роль цитопротекторов в лечении больных артериальной гипертензией на фоне терапии эналаприлом // Российский кардиологический журнал. 2009; 5: 46–50.
 28. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией // Российский кардиологический журнал. 2009; 3 (77): 69–75.
 29. Кузнецова А. В., Тепляков А. Т. Оценка влияния Кардионата на эффективность антиангинальной терапии и функционального состояния миокарда у больных ИБС в сочетании с артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. 2007; 3: 81–84.
 30. Посненкова О. М., Киселев А. Р., Шварц В. А. Влияние терапии препаратом Кардионат на качество жизни у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в раннем постинфарктном периоде // Consilium medicum. 2010, № 5, с. 94–98.
 31. Михайлова М. Н., Красильникова И. П., Костромина М. А., Пустозеров В. Г. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике // Справочник поликлинического врача. 2009; 9: 20–21.
 32. Poulsen S. H., Moller J. E., Norager B. Prognostic implications of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function following acute myocardial infarction // Cardiology. 2001; 5 (4): 190–197.
 33. Стаценко М. Е., Евтерева Е. Д., Туркина С. В. с соавт. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Consilium Medicum. 2010; 12 (10): 76–82.
 34. Евсеева М. Е., Никулина Г. П., Ростовцева М. В. Применение метаболических препаратов при основной сердечно-сосудистой патологии у больных различного возраста // Поликлиника. 2008; 4: 72–75.
 35. Стаценко М. Е., Евтерева Е. Д., Туркина С. В. с соавт. Новые возможности мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал. 2010; 6: 28–33.
 36. Голиков А. П., Давыдов Д. В., Руднев Б. В. Влияние Мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология. 2005; 7, 21–26.
 37. Dargie H. Glazgo 2001 IONA — Nikorandil for Stable Angina. Oral presentation, American Heart Association Scientific Session 2001, Anaheim, California // Lancet. 2001, 359 (Issue 9314): 1269–1275.
 38. Клебанова Е. М., Балаболкин М. И., Креминская В. М. и др. Липидснижающее и антиоксидантное действие мексикора у больных сахарным диабетом // Терапевтический архив. 2006; 8: 67–70.
 39. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. Влияние милдроната в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на углеводный, липидный обмен и показатели оксидативного стресса // Российский кардиологический журнал. 2010; 2 (82): 45–51.
 40. Fragasso G., Palloschi A., Amarild C. Effect of selective 3-ketoacyl coenzyme A thiolase inhibition on glucose metabolism in cardiac patients // Heart and metabolism. 2006; 30: 21–25.
 41. Monti L. D., Setola E., Fragasso G. et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy // Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006; 290 (1): 54–59.

**К XIX Российскому национальному конгрессу «Человек и лекарство» готовится
XIII ВЫПУСК ФЕДЕРАЛЬНОГО РУКОВОДСТВА
ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
(формулярная система)**



В Руководстве приводятся сведения по рациональному применению лекарственных средств (ЛС), основанные на данных доказательной медицины и экспертной оценке ведущих российских ученых и клиницистов. Информация излагается по главам в соответствии с терапевтическими группами заболеваний и ежегодно пересматривается: включаются данные о новых ЛС, обновляются сведения о показаниях и схемах назначения известных ЛС, изымается информация о препаратах, регистрация которых аннулирована.

В Руководство включаются только ЛС, внесенные в «Государственный реестр лекарственных средств», указываются ЛС «Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» 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». Указатель препаратов значительно облегчает работу с Формуляром.

Издание в первую очередь ориентировано на врачей, работающих в системе первичной медико-санитарной помощи, а также представляет интерес для организаторов здравоохранения, провизоров, преподавателей, аспирантов, ординаторов, 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

Комбинированная сахароснижающая терапия. Применение новой фиксированной комбинации гликлазида и метформина у больных сахарным диабетом 2-го типа

Н. В. Ворохобина, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Кузнецова, кандидат медицинских наук, доцент

Е. В. Арефьева, кандидат медицинских наук, доцент

Н. Л. Егорова

ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гликемия, инсулинемия, липидемия, эндогенный инсулин, поджелудочная железа, глюкоза, инсулинорезистентность, сахароснижающий эффект, биохимические показатели крови.

Сахарный диабет (СД) занимает ведущее место среди хронических заболеваний у лиц различного возраста. В 2000 году распространенность СД 1-го и 2-го типа составила 2,8% (170 млн человек), а к 2030 году, по прогнозам экспертов ВОЗ, возрастет до 4,4% (366 млн человек) [11]. Самостоятельными патогенетическими факторами, индуцирующими развитие СД 2-го типа, наряду с гипергликемией, являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гиперлипидемия [2, 5, 9]. Глюкозотоксичность и липотоксичность вызывают как структурные повреждения, так и функциональные нарушения на уровне бета-клеток поджелудочной железы, что приводит к существенному снижению продукции инсулина.

Традиционная пероральная терапия СД 2-го типа включает в себя препараты, устраняющие основные дефекты, лежащие в основе этого заболевания. Согласно последним рекомендациям, одной из наиболее рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов по-прежнему остается сочетание метформина и сульфонилмочевины, которые обладают взаимодополняющим механизмом действия. Эта комбинация может быть использована при неэффективности монотерапии СД 2-го типа при исходном уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 6,5–7,5% или в качестве стартовой терапии при исходном уровне HbA_{1c} 7,6–9,0% [1]. Сахароснижающий эффект метформина связан с улучшением усвоения глюкозы тканями за счет повышения чувствительности к инсулину, со снижением продукции глюкозы печенью и уменьшением всасывания глюкозы в кишечнике. Препарат не вызывает гипогликемии и прибавки массы тела, снижает гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, обладает рядом дополнительных положительных эффектов (кардиопротективным, гиполлипидемическим) [8]. Механизм действия препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) основан на их способности стимулировать образование и секрецию эндогенного инсулина бета-клетками поджелудочной железы, особенно в присутствии глюкозы [3, 4, 7]. В то же время ПСМ не оказывают клинически

значимого эффекта в отношении повышенной продукции глюкозы печенью и инсулинорезистентности. Среди ПСМ второй генерации наиболее выраженным сахароснижающим действием обладает глибенкламид вследствие высокой аффинности к рецепторам бета-клеток, что может явиться причиной гипогликемий, повышенного риска сердечно-сосудистых событий, увеличения веса. Следует заметить, что сопоставимое снижение гликемии на фоне приема глибенкламида достигается с наименьшей стимуляцией секреции эндогенного инсулина при применении гликлазида и глимеперида.

Внедрение в клиническую практику комбинированных препаратов, содержащих в одной таблетке фиксированные дозы метформина и глибенкламида (Глибомет, Глюкованс), позволило сократить количество принимаемых таблеток, снизить дозу каждого компонента, уменьшить выраженность побочных эффектов (по сравнению с монотерапией), увеличить комплаентность пациентов.

Новый препарат для лечения СД 2-го типа Глимекомб содержит в одной таблетке оригинальную фиксированную комбинацию гликлазида 40 мг и метформина 500 мг. Преимущество Глимекомба по сравнению с существующими на рынке комбинациями глибенкламида и метформина заключается в высокой избирательности действия гликлазида, который восстанавливает ранний пик секреции инсулина, сокращает промежуток времени от момента приема пищи до начала секреции инсулина, снижает постпрандиальную гипергликемию без гиперинсулинемии натошак, не приводит к увеличению массы тела [6].

Целью нашего исследования была оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации гликлазида и метформина в составе препарата Глимекомб у больных СД 2-го типа.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов с СД 2-го типа (13 мужчин и 17 женщин), средний возраст которых составил $57,9 \pm 7,3$ года. Исходно пациенты принимали метформин от 1500 до 2550 мг в сутки в качестве монотерапии или в сочетании с препаратами сульфонилмочевины. Общая продолжительность наблюдения составила 90 дней. Всем пациентам отменялась предшествовавшая пероральная сахароснижающая терапия и назначался препарат Глимекомб с последовательным титрованием

Таблица 1

Группы	Характеристика больных			
	Параметры			
	Возраст	Длительность СД 2-го типа	ИМТ	HbA _{1c}
Группа 1 (n = 14)	56,5 ± 8,4	4,4 ± 2,6	30,3 ± 2,79	7,66 ± 0,19
Группа 2 (n = 16)	59,1 ± 5,9	6,1 ± 3,0	30,45 ± 2,69	8,49 ± 0,29

Таблица 2

Динамика показателей липидного обмена исходно и через 3 месяца приема Глимекомба

Показатель	Группа 1, n = 14			Группа 2, n = 16		
	До исследования	Через 3 мес	P	До исследования	Через 3 мес	P
ХС, моль/л	5,66 ± 0,78	5,6 ± 0,61	< 0,005	6,16 ± 0,6	5,79 ± 0,37	< 0,005
ТГ, моль/л	1,95 ± 0,62	1,82 ± 0,46	< 0,005	2,19 ± 0,67	2,07 ± 0,54	< 0,005
ХС ЛПВП, моль/л	1,72 ± 0,25	1,79 ± 0,25	> 0,05	1,46 ± 0,18	1,49 ± 0,17	> 0,05
ХС ЛПНП, моль/л	3,18 ± 0,68	3,24 ± 0,69	< 0,005	3,51 ± 0,68	3,41 ± 0,56	< 0,005

Таблица 3

Динамика антропометрических показателей у больных основной и контрольной групп

Показатель	Группа 1, n = 14			Группа 2, n = 16		
	До исследования	Через 3 мес	P	До исследования	Через 3 мес	P
ИМТ, кг/м ²	30,74 ± 2,79	30,23 ± 0,28	< 0,005	30,45 ± 2,69	29,98 ± 2,6	< 0,005
ОТ, см	92,07 ± 7,51	91,36 ± 1,46	< 0,005	99,88 ± 6,73	98,56 ± 6,88	< 0,005

Таблица 4

Динамика биохимических показателей исходно и через 3 месяца приема Глимекомба

Показатель	Группа 1, n = 14		Группа 2, n = 16	
	Абсолютное изменение	Относительное изменение, %	Абсолютное изменение	Относительное изменение, %
АСТ, Е/л	0,07	0,28	-0,25	-0,97
АЛТ, Е/л	-0,07	-0,26	-0,75	-3,04
ЩФ, Е/л	-0,64	-0,77	-0,25	-0,33
Креатинин, мкмоль/л	-4,21	-4,71	4,31	5,13
ЛДГ, МЕ/л	17,00	10,33	3,88	2,42

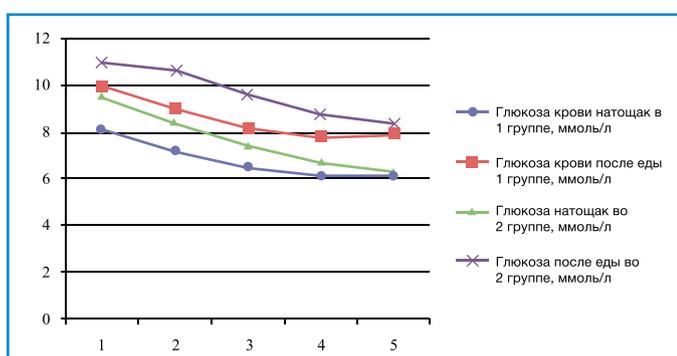


Рис. 1. Среднее значение глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды по визитам

дос (в среднем с 2 до 3–5 таблеток в сутки в зависимости от достижения целевых показателей гликемии).

В зависимости от исходного уровня HbA_{1c} пациенты были распределены на две группы. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности СД 2-го типа, индексу массы тела (табл. 1).

В начале исследования и через 3 месяца наблюдения оценивали уровни глюкозы плазмы натощак (ГПН), постприандиальной гликемии (ППГ), HbA_{1c}, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Выраженность гиперинсулинемии оценивалась по уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме венозной крови натощак, определенному радиоиммунологическим методом. Для расчета инсулинорезистентности (ИР) использовалась математиче-

ская модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment — HOMA) с определением индекса HOMA-IR (методика Matthews с соавт.), который рассчитывался по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Состояние липидного обмена оценивали по показателям — общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), которые определялись с помощью стандартных лабораторных методик. Проводилась оценка параметров биохимического анализа крови: билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В соответствии с протоколом исследования пациенты самостоятельно проводили самоконтроль уровня ГПН и ППГ с использованием глюкометра Accu-Chek Performa. Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась по частоте и степени выраженности нежелательных явлений. Для обработки данных использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение. Через 3 месяца лечения Глимекомбом у всех пациентов отмечалось клинически значимое и статистически достоверное улучшение показателей углеводного обмена. Наблюдалось снижение уровня ГПН у пациентов 1-й группы — с 8,09 ± 0,72 до 6,11 ± 0,39 ммоль/л (p < 0,005), у пациентов 2-й группы — с 9,58 ± 0,81 до 6,3 ± 0,45 ммоль/л (p < 0,005). Уровень ППГ достоверно снизился у пациентов 1-й группы с 9,85 ± 0,76 до 7,9 ± 0,34 ммоль/л (p < 0,005), у пациентов 2-й группы — с 10,98 ± 0,98 до 8,28 ± 0,37 ммоль/л (p < 0,005). У пациентов обеих групп выяв-

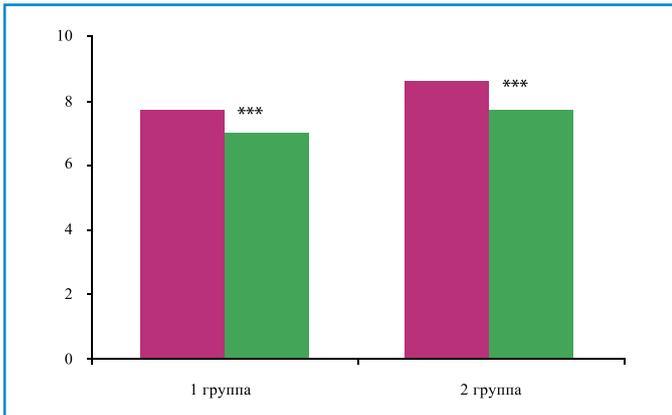


Рис. 2. Динамика уровня HbA_{1c} на фоне лечения Глимекомбом

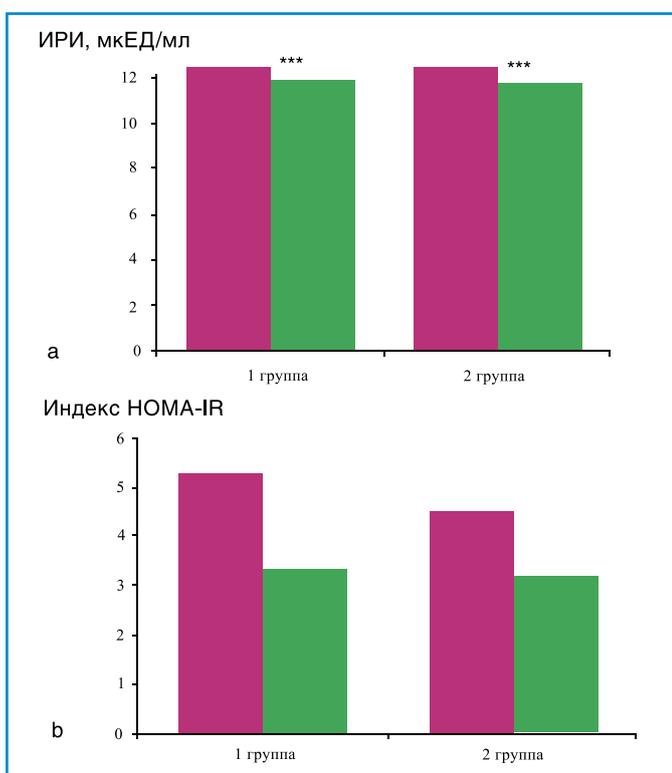


Рис. 3. Среднее значение инсулинемии (а) и индекс НОМА-IR (б) исходно и через 3 месяца лечения Глимекомбом

лено статистически значимое ($p < 0,005$) снижение уровня HbA_{1c}: в 1-й группе — с $7,66 \pm 0,19\%$ до $6,98 \pm 0,22\%$, во 2-й группе — с $8,49 \pm 0,29\%$ до $7,68 \pm 0,33\%$ (рис. 1, 2).

Через 3 месяца терапии Глимекомбом у всех пациентов достигнуто снижение параметров, характеризующих ИР: уровень ИРИ натощак снизился с $12,36 \pm 5,66$ до $11,73 \pm 4,82$ мкЕД/мл ($p < 0,005$) у пациентов 1-й группы и с $12,34 \pm 5,54$ до $11,67 \pm 4,95$ мкЕД/мл ($p < 0,005$) у пациентов 2-й группы. Отмечалось достоверное уменьшение индекса НОМА-IR с $5,26 \pm 0,54$ до $4,44 \pm 0,38$ ($p < 0,05$) в 1-й группе и с $3,28 \pm 0,54$ до $3,16 \pm 0,38$ ($p < 0,05$) во 2-й группе, что подтверждает высокую эффективность метформина, входящего в состав Глимекомба, в отношении коррекции чувствительности периферических тканей к инсулину (рис. 3).

Через 3 месяца терапии Глимекомбом у больных обеих групп отмечалась благоприятная динамика ряда показателей липидного обмена: достоверное снижение уровня ОХ ($p < 0,005$), атерогенных фракций липидов — ТГ ($p < 0,005$) и липопротеинов очень низкой

Выбор препарата с учетом основного звена патогенеза

Решение для каждого врача

Дефект секреции инсулина

Глидиаб МВ
гликлазид

Диаглинд
репаглинд

Глидиаб
гликлазид

Глимекомб
гликлазид + метформин

Диамерид
глимепирид

Диаглитазон
пиоглитазон

Глиформин
метформин

Инсулинорезистентность

- 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.akrixin.ru

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

МАРТ «ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ, АННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ»

Современный курс последипломного образования для врачей и молодых специалистов
20–22 марта, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
www.infomedfarmdialog.ru

IV ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

26–28 марта, Москва, Гостиница «Рэдиссон Славянская», Площадь Европы, 2
www.congress-infection.ru

«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ УРОЛОГИЯ — 2012»

Научно-практическая конференция
27–28 марта, Здание Правительства Москвы
(ул. Новый Арбат, 36/9)
www.infomedfarmdialog.ru

АПРЕЛЬ МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

12–13 апреля, Ярославль
НП «Дирекция «Национального Конгресса терапевтов».
Тел.: (495) 786-25-57
www.nc-i.ru

ДИТЯ И МАМА 2012

7-я специализированная выставка-форум по вопросам акушерства, гинекологии и педиатрии
18–20 апреля, Самара, ВЦ им. П. Алабина RTE-Групп
Тел./факс : (495) 921-44-07 – Москва,
(846) 270-41-00 – Самара
www.md.rte-expo.ru

XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 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
www.medlife.ru

МАЙ «САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – ГАСТРО-2012»

14-й международный Славяно-Балтийский научный форум
14–16 мая, Санкт-Петербург, конгресс-центр «Московский» отеля Holiday Inn «Московские Ворота» (Московский пр., 97а, ст. м. «Московские Ворота»)
www.gastroforum.ru, www.gastroenterology.ru

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

реклама

плотности (ЛПОНП) ($p < 0,005$). Повышение уровня ЛПВП не достигло уровня статистической значимости, что может быть связано с недостаточной длительностью наблюдения. Полученные в нашем исследовании данные показали снижение степени висцерального ожирения. У пациентов обеих групп наблюдалось статистически значимое уменьшение ИМТ ($p < 0,005$) и ОТ ($p < 0,005$), что имеет крайне важное значение в снижении риска сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД 2-го типа (табл. 2, 3).

За период наблюдения большинство мониторируемых биохимических показателей крови существенно не изменилось (табл. 4). На фоне приема препарата Глимекомб в течение всего времени исследования было зафиксировано 2 случая легкой гипогликемии, связанных с нарушением диеты и режима физических нагрузок. Других нежелательных эффектов зафиксировано не было. В целом можно говорить о хорошей переносимости и безопасности терапии Глимекомбом у пациентов с СД 2-го типа.

Выводы

- Преимуществом применения у пациентов с СД 2-го типа фиксированной комбинации метформина и гликлазида в составе препарата Глимекомб является комплексное воздействие на различные звенья патогенеза заболевания за счет различных механизмов действия у данных препаратов. Через 3 месяца приема препарата Глимекомб отмечено снижение уровня ГПН, ППГ, HbA_{1c} , ИРИ, НОМА-IR, улучшение показателей липидного профиля, при этом прибавки массы тела не наблюдалось.
- Среднесуточная доза препарата Глимекомб, при которой выявлено улучшение метаболических показателей, составляла 3–5 таблеток, распределенных на 2 приема.
- Всеми пациентами отмечена хорошая переносимость препарата, отсутствие тяжелых гипогликемий, аллергических реакций. ■

Литература

- Дедов И. И. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РЭА) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2-го типа» // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 95.
- Bolli G. B., Capani F., Kerr D., Tomas R., Torlone E., Selam J. L., Sola-Gazagnes A., Vitacolonna E. Comparison of a multiple daily injection regimen with once-daily insulin glargine basal infusion: a randomized open, parallel study // Diabetologia. 2004. Vol. 837. Suppl. 1. P. A3011.
- DeFronzo R. A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann Intern. Med. 1999; 131: 281–303.
- Gregori F., Ambrosi F., Manfrini S. et al. Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin // Diabet Med. 1999; 16 (12): 1016–1024.
- Hermans M. P., Nobels F. R., De Leeuw I. Insulin lispro (Humalog®), a novel fast-acting insulin analogue for treatment of diabetes mellitus: overview of pharmacological a clinical data // Acta Clinica Belgica. 1999. Vol. 54. P. 233–240.
- Hosker J. P. et al. // Metabolism. 1989; 38: 767–772.
- Kimmel B., Inzucchi E. M. Oral Agents for Type 2 Diabetes: An Update // Clin. Diabetes. 2005; 23 (2): 64–76.
- Krentz A. J., Bailey C. J. // Drugs. 2005; 65: 385–411.
- Malone J. K., Yang H., Woodworth J. R. et al. Humalog Mix 25 offers better mealtime glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes // Diabetes & Metabolism. 2000. Vol. 26. P. 481–487.
- Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: a Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // Diabetes Care. 2008, 31: 1–11.
- Wild S. et al. // Diabetes Care. 2004; 27: 1047–1053.

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 в рутинной клинической практике – оценка эффективности и безопасности разных режимов терапии

М. Г. Павлова, кандидат медицинских наук, доцент

А. В. Зилов, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, углеводный обмен, гликемия, гипогликемия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальное давление, сахароснижающая терапия, монотерапия, оценка эффективности лечения, терапевтическая группа, клинические исследования.

Главной целью лечения сахарного диабета (СД) 2-го типа было и остается достижение стабильной и длительной компенсации углеводного обмена. Ни у кого не вызывает сомнений, что хроническая гипергликемия лежит в основе развития поздних осложнений СД. Доказательство тому — ставшие классическими исследования UKPDS, Kumamoto и многие другие [1–3]. Эти работы легли в основу современных рекомендаций, согласно которым целью сахароснижающей терапии является снижение всех параметров гликемии до уровня, максимально близкого к нормальному и безопасному для каждого конкретного пациента [4]. Безопасность проводимой терапии не менее, чем эффективность, определяет тактику назначения того или иного препарата. А при подборе сахароснижающей терапии под безопасностью в первую очередь понимают риск развития гипогликемий.

Приближение к оптимальным показателям компенсации практически всегда сопровождается увеличением числа гипогликемических состояний. Слишком жесткие цифры контроля гликемии могут ухудшать прогноз пациентов некоторых групп риска, приводить к сердечно-сосудистым катастрофам, повышать массу тела. Закончившиеся в 2008–2010 гг. крупные клинические исследования ACCORD, ADVANCE, VADT обратили внимание специалистов на необходимость безопасного достижения строгих целевых значений гликемии и целесообразность индивидуализации этих целей в зависимости от возраста пациента, длительности диабета, ожидаемой продолжительности жизни, рисков развития гипогликемий и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Возникла необходимость пересмотреть существующие алгоритмы лечения пациентов с СД 2-го типа. По всей видимости, следует выбирать не только высокоэффективные препараты для

нормализации глюкозы, но и учитывать их «профиль безопасности», особенно риски гипогликемий [14].

Появление новой группы таблетированных сахароснижающих препаратов — ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (идПП-4) существенно расширило наши возможности в проведении эффективного и безопасного лечения СД 2-го типа. Препараты хорошо зарекомендовали себя как в монотерапии, так и в комбинации с другими таблетированными средствами и инсулином [8].

Ингибиторы ДПП-4 достаточно хорошо известны практически врачам и все шире используются в терапии СД 2-го типа. Так, представитель идПП-4 — вилдаглиптин (Галвус) и вилдаглиптин + метформин (Галвус Мет) применяются в российской клинической практике с 2009 года.

Клиническая эффективность и безопасность ингибиторов ДПП-4 доказаны результатами многочисленных международных многоцентровых клинических исследований, в ряде которых принимали участие российские врачи и российские пациенты. Препараты имеют огромную доказательную базу: данные многочисленных исследований показали их сахароснижающую эффективность, высокую безопасность, возможность физиологическим путем регулировать функцию не только бета-, но и альфа-клеток. При использовании вилдаглиптина в комбинации с наиболее часто применяемыми пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) (метформин, препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндиолами) отмечалось значительное, стойкое и продолжительное снижение уровня глюкозы в крови, хорошая переносимость у различных групп пациентов, включая лиц старше 65 лет [10, 12], а также больных с неудовлетворительной компенсацией СД 2-го типа. Так, в одном из исследований [13] было показано, что добавление вилдаглиптина к терапии метформином у пациентов с неудовлетворительным контролем (гликированный гемоглобин HbA_{1c} больше 7,3%) при

Контактная информация об авторах для переписки: mgpavlova68@rambler.ru

Таблица 1

Исходные клинико-лабораторные характеристики пациентов различных терапевтических групп				
Группы терапии	1-я группа Галвус монотерапия	2-я группа Галвус + метформин	3-я группа Галвус + ПСМ	4-я группа Галвус + метформин + ПСМ
Возраст, годы	55,03 ± 9,66	54,96 ± 8,44	58,94 ± 8,99	59,77 ± 8,25
ИМТ, кг/м ²	29,30 ± 4,16	32,34 ± 4,77	30,78 ± 4,87	32,32 ± 4,75
САД, мм рт. ст	130,45 ± 13,36	134,88 ± 13,56	138,39 ± 14,67	138,02 ± 14,16
ДАД, мм рт. ст	82,15 ± 8,54	83,67 ± 8,53	84,73 ± 8,71	84,75 ± 8,48
HbA _{1c} , %	7,91 ± 0,80	8,07 ± 0,98	8,43 ± 1,08	8,42 ± 0,97
ГКН, ммоль/л	8,04 ± 1,46	8,49 ± 1,70	8,95 ± 2,11	8,75 ± 1,54

Таблица 2

Динамика HbA _{1c} и ГКН на фоне добавления к терапии препарата Галвус (1 год наблюдения)							
Группа лечения	HbA _{1c} , %	Δ, %	P	Пациенты с HbA _{1c} ≤ 7	ГКН, ммоль/л	Δ, %	P
Галвус монотерапия	6,79 ± 0,60	-1,20 ± 0,30	< 0,001	67,8%	6,09 ± 0,77	-1,7 ± 1,0	< 0,001
Галвус ± метформин	6,87 ± 0,70	-1,30 ± 0,25	< 0,001	67,1%	6,33 ± 0,93	-2,4 ± 0,9	< 0,001
Галвус ± ПСМ	7,12 ± 0,72	-1,35 ± 0,30	< 0,001	49,0%	6,52 ± 0,93	-2,6 ± 1,1	< 0,001
Галвус ± метформин ± ПСМ	7,06 ± 0,75	-1,45 ± 0,40	< 0,001	52,3%	6,46 ± 0,96	-2,5 ± 0,9	< 0,001

сравнении с добавлением препарата сульфанилмочевин (ПСМ) глимегирида обеспечивает равное улучшение контроля в течение одного и двух лет терапии (снижение HbA_{1c} на 0,5%). Но без повышения массы тела (межгрупповая разница составила -1,8 кг) и без гипогликемий в группе терапии вилдаглиптином частота всех эпизодов гипогликемии снизилась в 10 раз и не было зарегистрировано ни одного тяжелого эпизода в сравнении с терапией ПСМ. Таким образом, в многочисленных исследованиях доказана эффективность и безопасность терапии препаратом Галвус в разных режимах терапии. Исходя из этого, было решено провести российскую наблюдательную программу по оценке терапии препаратом Галвус в разных режимах терапии в Москве и регионах России.

В октябре 2010 года в России стартовала 2-летняя наблюдательная программа (CLAF 237 ARU01) по оценке эффективности и безопасности применения препарата Галвус в моно- и комбинированной терапии у пациентов с СД 2-го типа и неудовлетворительным контролем гликемии на предшествующей терапии (HbA_{1c} > 7,0%).

В программе приняли участие 34 исследовательских центра из различных регионов России. Исходно планировалось включить в исследование около 3000 пациентов, разделенных на три группы: Галвус в монотерапии («наивные» пациенты, не получавшие ранее какую-либо сахароснижающую терапию), добавление Галвус к терапии метформином и добавление Галвус к терапии производными сульфанилмочевин. В процессе набора количество включенных пациентов увеличилось до 6000 человек и образовалась еще одна группа — комбинация трех препаратов (Галвус + метформин + ПСМ).

Визиты пациентов к врачам соответствовали принципам рутинной клинической практики и происходили каждые 4–6 месяцев.

Всего запланировано 5 визитов. В настоящее время больше половины пациентов прошли 1-й, 2-й и 3-й визит. Полученные результаты представлены в данной статье.

В промежуточный анализ включены данные 3739 пациентов (популяция А — 37% мужчин и 63% женщин), соответствующих критериям включения/исключения, для которых были получены оценки параметров эффективности и/или физиологических показателей на первом и втором визитах. По данным этих пациентов анализировалась динамика показателей эффективности через полгода лечения.

На момент обработки данных 3-й визит проведен у 2211 пациентов (популяция В). Для этой группы проведена оценка динамики показателей через год лечения по сравнению с исходными значениями. Поскольку в анализ на 3-м визите включены данные только 52% пациентов, демографические характеристики представлены как для всех включенных пациентов (популяция А), так и отдельно для популяции В.

Средний возраст пациентов составил 56,6 ± 8,9 года (медиана 57 лет [51; 62]). Подавляющее большинство обследованных имело избыточный вес или ожирение — средняя масса тела 89 ± 15 кг, средний индекс массы тела (ИМТ) — 31,8 ± 4,8 кг/м².

По длительности СД пациенты были разделены на три группы. В первую вошли 544 человека (14,5%) с впервые выявленным диабетом (диагноз поставлен в течение 6 месяцев перед включением в программу). Вторая группа состояла из 752 пациентов (20,1%) с длительностью диабета от 6 месяцев до 1 года. И почти 2/3 обследованных (2443 человека или 65,3%) имели длительный (более 1 года) анамнез заболевания.

Около половины пациентов (45,1%) на момент обследования имели те или иные поздние осложнения СД. Наиболее часто встречались диабетическая нейропатия (37,5%), диабетическая ретино-

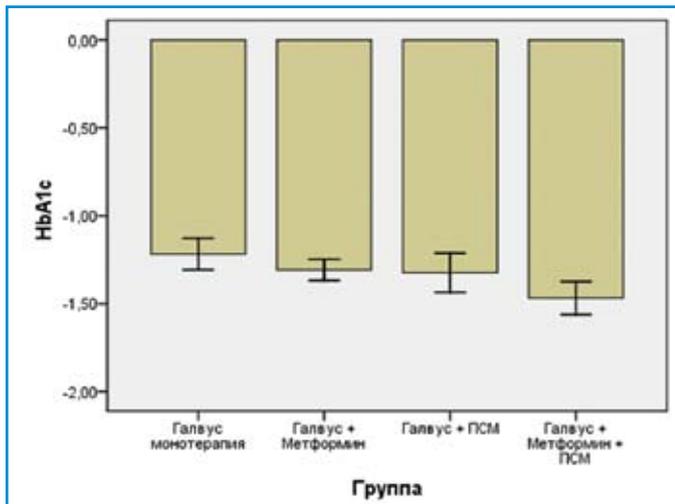


Рис. 1. Динамика HbA_{1c} на фоне добавления к терапии препарата Галвус (1 год наблюдения)

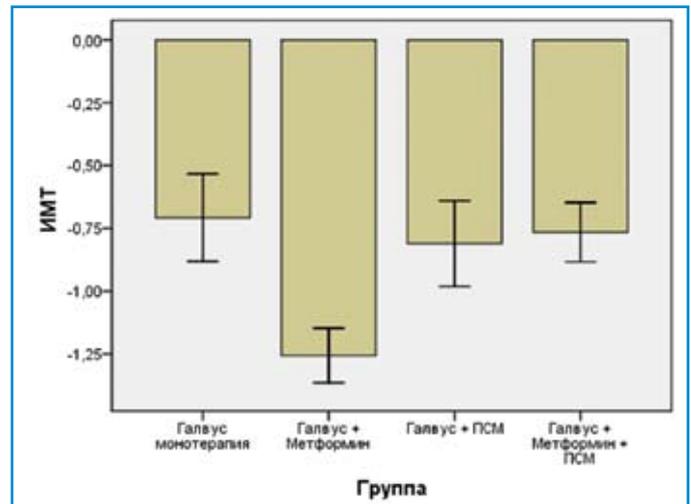


Рис. 2. Динамика ИМТ на фоне добавления к терапии препарата Галвус (1 год наблюдения)

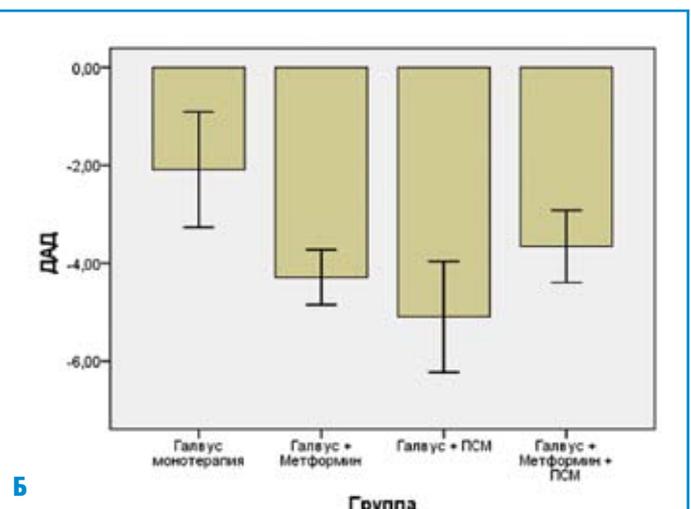
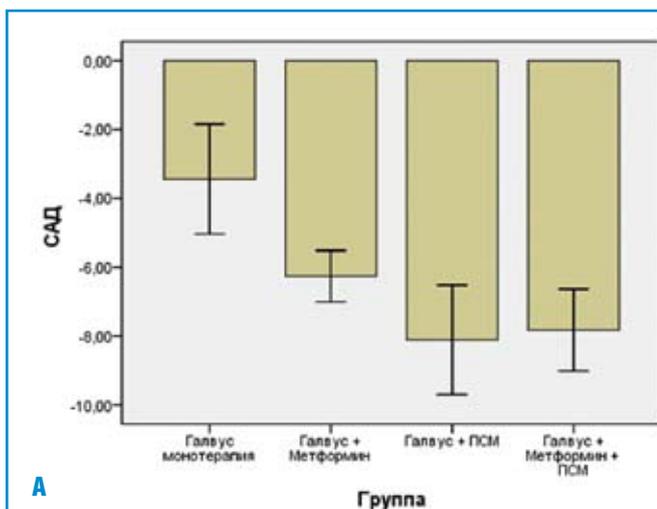


Рис. 3. Динамика систолического (А) и диастолического (Б) артериального давления на фоне добавления к терапии препарата Галвус (1 год наблюдения)

патия (14,0%) и диабетическая нефропатия (2,6% обследованных). Следует подчеркнуть, что на предварительном этапе не проводилась оценка степени выраженности осложнений в соответствии с принятой в РФ классификацией. Среди сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных больных была выявлена артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей.

На момент включения в исследование средний уровень HbA_{1c} и глюкозы крови натощак (ГКН) составили соответственно $8,2 \pm 1,0\%$ (медиана 8,0% [7,6; 8,6]) и $8,6 \pm 1,7$ ммоль/л (медиана 8,2 ммоль/л [7,5; 9,2]).

После подписания информированного согласия всем пациентам к терапии был добавлен вилдаглиптин в виде монопрепарата Галвус в дозе 50 мг 2 раза в сутки или комбинированного препарата Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин) по 1 таблетке (50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг) 2 раза в сутки. Выбор препарата и режим дозирования осуществлялся врачом-исследователем в соответствии с клинической целесообраз-

ностью и наличием противопоказаний у каждого отдельного пациента. Таким образом, было сформировано четыре терапевтические группы: 1-я — монотерапия препаратом Галвус, 2-я — комбинация Галвус и метформина, 3-я — комбинация Галвус и препаратов сульфонилмочевины и 4-я — комбинация трех таблетированных препаратов Галвус + метформин + ПСМ.

Характеристика пациентов, вошедших в различные группы лечения, представлена в табл. 1.

Подавляющее большинство пациентов, вошедших в группу монотерапии, имели непродолжительный стаж заболевания (43,6% — менее 6 месяцев и 33,0% от 6 месяцев до 1 года), в то время как лицам с большей продолжительностью заболевания, как правило, требовалось назначение 2 или 3 сахароснижающих препаратов. Так, в группе «Галвус + метформин + ПСМ» длительность диабета более 1 года зарегистрирована у 92,2% участников.

Согласно протоколу исследования, эффективность и безопасность добавления к терапии препарата Галвус оценивается 1 раз в 6 месяцев на протяжении 2 лет наблюдения. Мы приводим

предварительные результаты оценки эффективности лечения 2211 пациентов, принимавших Галвус в различных комбинациях в течение 1 года.

Как видно из табл. 2, у пациентов всех терапевтических групп отмечалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} и ГКН по сравнению с исходными значениями. При этом у 63,2% пациентов уровень HbA_{1c} достиг показателей меньше 7%, что можно считать целевым показателем для большинства участников, принимая во внимание возраст больных и наличие поздних осложнений [9]. Схематичное изображение динамики изменения уровня HbA_{1c} представлено на рис. 1.

Следует отметить, что на фоне проводимой терапии во всех группах лечения наблюдалось статистически значимое снижение средних показателей ИМТ, по сравнению с исходными значениями. Наиболее выраженными эти изменения оказались в группе «Галвус + метформин», что объясняется синергизмом действия данных препаратов.

Динамика ИМТ представлена на рис. 2.

Снижение артериального давления (АД) также отмечалось во всех группах лечения, однако статистически более выраженным оно было в группах с комбинированной терапией ($p < 0,5$).

В среднем систолическое АД (САД) снизилось от 4 до 8 мм рт. ст., а диастолическое АД (ДАД) — от 2 до 5 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Динамика изменения артериального давления представлена на рис. 3.

Таким образом, промежуточный анализ наблюдательной программы позволяет подтвердить тот факт, что препараты из группы ингибиторов ДПП-4 (и, в частности, Галвус) эффективно снижают уровень HbA_{1c} и ГКН при использовании как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. Наибольший эффект в плане улучшения контроля гликемии (HbA_{1c} и ГКН), а также снижения ИМТ и АД отмечены при комбинации препарата Галвус плюс метформин. Полученные данные соответствуют результатам таких базовых рандомизированных клинических исследований об эффективности и безопасности препарата Галвус, как работы проф. Бози (Bosi) с соавт., показавшими выраженное снижение систолического (–9,8 мм рт. ст.) и диастолического (–4,0 мм рт. ст.) артериального давления у группы пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина (50 мг 2 раза в сутки), а также выраженное снижение уровня гликированного гемоглобина (–1,1% в сравнении с плацебо) в группе пациентов, принимавших комбинацию вилдаглиптина и метформина (50 мг 2 раза в сутки) в течение 24 недель [10]. Также имеются подтверждения клинического преимущества сочетанного использования ингибиторов ДПП-4 и метформина: потенцирование и усиление сахароснижающего эффекта, низкий риск гипогликемий, отсутствие прибавки массы тела пациента, сохранение плейотропных эффектов метформина, а также предполагаемая способность сохранять и восстанавливать функцию бета-клеток [5].

Результаты исследования по уровню HbA_{1c} и ГКН соответствуют рекомендациям по целевым значениям гликемии, представленным в обновленном выпуске алгоритмов оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [11].

В настоящее время программа продолжается. Будут проанализированы данные эффективности различных схем терапии с использованием препарата Галвус через 1,5 и 2 года лечения, а также профиль безопасности, включающий риск гипогликемии, сердечно-сосудистые события и смерть от любых причин. ■

Литература

1. Шестакова М. В., Зилов А. В. Выбор оптимальной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом в дебюте заболевания // *Consilium medicum*. 2010. Т. 12. № 12, с. 5–10.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33) // *Lancet*. 1998. Vol. 352 (9131), p. 837–853.
3. Turner R. C. et al. The UK Prospective Diabetes Study Group: glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // *JAMA*. 1999; 281: 2005–2012.
4. Stratton I. M., Adler A. L. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications with type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observation study // *BMI*. 2000. Vol. 321, p. 405–412.
5. The Accord study group: Effect of intensive glucose lowering of type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2008, 358: 2445–2559.
6. Abraria C. et al. Glycaemic separation and risk factor control in the VADT // *Diab. Obes. Metab*. 2008, 29 July.
7. Rodbard H. W., Jullinger P. S., Davidson J. A., Einhorn D. Garber A. J., Granberger G., Handelsman I., Horton E. S., Lebovitz H., Levy P., Moghissi E. S., Schwartz S. S. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: on algorithm for glycemic control // *Endocr. Pract*. 2009. № 6, vol. 15, p. 540–559.
8. Дедов И. И., Шестакова М. В. Инкретины: Новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. М.: Дипак, 2010. 91 с.
9. Дедов И. И., Шестакова М. В. Проект Консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии СД 2-го типа // *Сахарный диабет*. 2011, № 1, 3–13.
10. Bosi E. et al. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // *Diabetes Care*. 2007; 30: 890–895.
11. Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд-е пятое. М., 2011, с. 11–12.
12. Drucker D. J. The biology of incretins // *Cell Metab*. 2006; 3: 153–165.
13. Matthews D. R. et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study // *Diab Obes Metab*. 2010; 12: 780–789.
14. Павлова М. Г., Зилов А. В. Как избежать опасности гипогликемии — одного из важнейших осложнений терапии сахарного диабета 2-го типа? Роль ингибиторов ДПП-4 // *Проблемы эндокринологии*. 2011, 3, 56–60.

Острые респираторные заболевания и грипп – методы борьбы

Р. В. Горенков, доктор медицинских наук, доцент

ГУМОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, возбудитель, причина заболевания, грипп, общая интоксикация, поражение дыхательной системы, диагностика, эпидемиология, лечение.

Каждый год острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) болеют от 20 до 40 миллионов человек, из которых 45–60% — дети. Однако диагностика и лечение острых респираторных заболеваний нередко вызывают определенные затруднения у специалистов, поэтому эпидемии ОРЗ до сих пор остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем. В среднем взрослые люди болеют ОРЗ 2–3 раза за год, а дети — до 6–10 раз в год [1]. Возбудители острых респираторных заболеваний — не только вирусы, но различные виды бактерий (табл. 1). Поэтому при лечении ОРЗ противовирусные препараты, как и антибиотики, эффективны далеко не всегда. Так, заболевания верхних дыхательных путей бактериальной и микоплазменной этиологии хорошо поддаются антибактериальной терапии, а при гриппе назначение антибиотиков лишь способствует истощению сапрофитной флоры, что может привести к снижению иммунного статуса, нарушению пищеварения и другим осложнениям. Установить точную причину заболевания бывает непросто, могут потребоваться лабораторные исследования, которые проводят при возникновении эпидемии.

Эпидемиология

Передается инфекция преимущественно воздушно-капельным путем, однако заразиться можно и через плохо вымытые руки и продукты питания. Входными воротами риновирусной инфекции являются слизистая носа и конъюнктив глаза. Разговор, беседа и даже поцелуи имеют меньшее значение, чем рукопожатие [3].

Грипп

Среди всех возбудителей ОРЗ грипп занимает всего лишь 10–15%. Когда нет эпидемии, грипп протекает легко, так как заражение в большинстве случаев происходит «привычными» маловирулентными штаммами гриппа. Однако в период пандемии частота заболеваемости гриппа возрастает в несколько раз и болезнь протекает гораздо тяжелее.

Вирус гриппа в отличие от других инфекционных агентов сильнее подавляет иммунитет, нередко вызывая серьезные осложнения: пневмонию, миокардит, менингит, гайморит, пиелонефрит, активизацию скрытых патологий. Специфические признаки гриппа — высокая температура, боль в глазах яблоках (патогномичный признак, говорящий о высокой степени интоксикации) и в мышцах. Проявления со стороны верхних дыхательных путей незначительные: першение в горле, скудный насморк и небольшой сухой кашель (табл. 2).

В сезон ежегодных эпидемий грипп поражает не менее 10% населения земного шара, а во время пандемий число больных возрастает в 4–5 раз.

В зависимости от времени года ОРЗ вызывают разные вирусы. Например, осенью основной возбудитель — парагрипп, при-

Таблица 1

Основные возбудители ОРЗ [2]

Вирусные агенты	Вирусы гриппа А, В, С и их различные антигенные типы и варианты; парагрипп 4 типов, аденовирусы 32 серотипов и аденоассоциированные вирусы, энтеровирусы 60 типов, реовирусы 3 типов; риновирусы свыше 1000, коронавирусы 4 типов, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы простого герпеса
Бактериальные агенты	Стрептококки, стафилококки, менингококки, гемофильная палочка, легионеллы и др.
Хламидии	<i>Chlamydia psittaci</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Микоплазмы	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> и <i>M. hominis</i>
Возможны и ассоциации возбудителей — вирусно-бактериальные, вирусно-микоплазменные и вирусно-вирусные ОРЗ (миксты)	
К недифференцированным ОРЗ относят все случаи ОРЗ, этиологический диагноз которых стандартными лабораторными методами не установлен (то есть большинство ОРЗ, перенесенных вне стационара)	

Таблица 2

Отличия гриппа от ОРЗ в первые 2–3 дня от начала заболевания

Симптомы	Грипп	ОРЗ
Общие симптомы		
Высокая температура тела	+++	+/-
Головная боль, ломота в теле	+++	+/-
Резь в глазах, светобоязнь	+++	–
Местные симптомы		
Насморк, чихание	+	+++
Першение, боль в горле	+/-	+++
Кашель	+/-	++
В первые 2–3 дня заболевания при гриппе в основном выражены общие симптомы, при ОРЗ — местные; +++ — сильно выраженные симптомы; ++ — умеренно выраженные симптомы; +/- — слабо выраженные симптомы; – — симптомы отсутствуют.		

водящий к умеренной интоксикации, ларингиту, стенозирующему ларинготрахеиту (крупу), риниту и бронхиту. А в зимний период чаще встречается респираторно-синцитиальная инфекция, характеризующаяся развитием ринофарингита, ларингита, бронхита, бронхоолита, бронхообструктивного синдрома. Последние недели лета и сентябрь — время энтеровирусных острых респираторных заболеваний, сезон «вспышек» заболеваемости в санаториях, детских лагерях, садах. А в течение

всего года регулярно регистрируются случаи аденовирусной инфекции.

В период подъема заболеваемости ОРЗ выявляют: вирус гриппа А — 16,4%; вирус гриппа В — 15,7%; вирус парагриппа 1-го, 2-го, 3-го типа — 4,3%; аденовирус — 16,4%; респираторно-синцитиальный вирус — 6,4%; вирус простого герпеса — 2,1%; *Mycoplasma pneumoniae* — 2,1%; более двух вирусов — 33%; вирус не идентифицирован — 3,6% [4].

Клиника

При ОРЗ у пациентов всегда наблюдается два синдрома: общая интоксикация организма и поражение дыхательной системы на различных уровнях. Диагностировать ОРЗ, вызванное различными возбудителями, очень непросто, особенно в межэпидемический период гриппа.

Во всех случаях ОРЗ необходимо указать синдром поражения респираторного тракта, период и день начала болезни, степень тяжести состояния и развившиеся осложнения.

Синдром воспаления дыхательных путей включает следующие формы поражения:

- ринит;
- фарингит;
- ларингит;
- трахеит;
- бронхит;
- бронхиолит.

Вышеописанные состояния могут встречаться изолированно, но чаще наблюдаются в различных сочетаниях.

Следует отметить, что бронхит и бронхиолит рассматриваются как компонент ОРЗ, если они сопровождаются поражением верхних отделов респираторного тракта. При отсутствии таких изменений и при сочетании с пневмонией бронхит и бронхиолит не относят к ОРЗ. Для ОРЗ характерен только острый бронхит.

Каждая группа инфекционных возбудителей избирательно поражает определенные участки дыхательного тракта. Риновирусная инфекция — клетки эпителия носовых ходов, а при аденовирусных заболеваниях — развиваются тонзиллит, фарингит с выраженным экссудативным компонентом в сочетании с конъюнктивитом. При парагриппозной инфекции у пациента возникает ларингит, который у детей может протекать на фоне парагриппозного ложного крупа (стеноза гортани 1–3 степени).

Респираторная синцитиальная инфекция локализуется преимущественно в нижних отделах дыхательных путей, у больного развивается бронхит и бронхиолит.

Размножение вируса гриппа происходит в основном в верхних и средних отделах дыхательных путей, но клинически характерно наличие выраженного трахеита.

Тяжесть проявлений общей интоксикации также зависит от этиологического фактора. Наиболее «ярко» интоксикация проявляется при гриппе. Уже в первые часы заболевания температура тела достигает максимальных показателей — 39–40 °С, но держится не очень долго: при гриппе А — от 2 до 5 дней, при гриппе В — немного дольше. Симптомы общей интоксикации при парагриппе в отличие от гриппа выражены слабо. Заболевание начинается постепенно, симптомы усиливаются к 2–3 дню, но температура все время остается субфебрильной — до 38 °С.

Аденовирусные заболевания начинаются остро, температура повышается до 38 °С и выше и продолжается иногда до 10 дней. Однако общая интоксикация выражена слабее, чем при гриппе. Даже при высокой лихорадке самочувствие больных остается относительно удовлетворительным.

Неосложненные респираторно-синцитиальные вирусные заболевания протекают с небольшим повышением температуры тела и незначительными проявлениями интоксикации. А нормальная температура

тела (реже небольшой субфебрилитет) наблюдается при риновирусном заболевании.

Микоплазменное воспаление верхних дыхательных путей чаще всего развивается постепенно, но держится долго.

Пациенты часто настаивают на выборе гомеопатических средств при ОРЗ. Однако большинство гомеопатических средств не имеет доказанной эффективности при ОРЗ [5]. Эффективность большинства подобных средств сравнима или недостоверно превосходит эффективность плацебо. В некоторых гомеопатических средствах действующее вещество находится в таких концентрациях, что сомнительно его присутствие в каждой дозе (таблетке, грануле, капле). Например, препараты животных экстрактов с разведением более чем в 200 000 раз [6].

Осложнения

Если лихорадка продолжается более 5 дней или возникает у пациента после недлительного облегчения общего состояния, сопровождаемая ознобом или зябкостью, резкой головной болью с локализацией в лобной области, надбровных дугах, скорее всего, это говорит об осложнениях, наиболее тяжелым из которых является инфекционно-токсический шок, проявляющийся острой сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком легких и отеком мозга, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием. Молниеносная (гипертоксическая) форма гриппа обусловлена развитием инфекционно-токсического шока уже в первые сутки болезни.

Самое распространенное осложнение гриппа — пневмония, которая бывает первичной (гриппозной), вторичной (как правило, бактериальной) и смешанной (вирусно-бактериальной).

Дифференциальный диагноз между вышеописанными тремя состояниями поставить достаточно просто — если пневмония развивается в 1–3 сутки от начала заболевания — она с большей вероятностью первичная, в 3–7 — чаще всего бактериальная, после 7 — может быть как той, так и другой этиологии. Пневмония возникает в 15% случаев при гриппе А (H1N1) и в 26–30% при гриппе А (H3N2) и В [7].

Лечение острых респираторных заболеваний

Всем больным назначается постельный режим на время лихорадочного периода. Рекомендуются диета, богатая витаминами, обильное питье — потогонные горячие напитки из отваров и настоев лечебных трав — малины, калины или шиповника, теплые щелочные минеральные воды.

Противовирусные препараты

Для лечения и профилактики гриппа доказана эффективность ряда этиотропных противовирусных препаратов.

К I поколению относятся препараты, содержащие адамантановое ядро, являющиеся блокаторами ионных каналов, которые образуются вирусным белком М2 и препятствуют высвобождению его генома для начала транскрипции.

Однако эти средства бессильны перед вирусом гриппа В и некоторых других штаммов и вызывают побочные эффекты. Последние исследования клинических изолятов показали, что процент штаммов вируса гриппа А, резистентных к адамантанам, чрезвычайно возрос в мире и достигает до 90% в некоторых странах, например в Китае и США [8].

К препаратам II поколения относятся разработанные сравнительно недавно ингибиторы нейраминидазы: применяемый интраназально занамивир (Реленза) и применяемый в виде капсул и суспензии для детей озельтамивир (Тамифлю). Занамивир и озельтамивир являются ингибиторами фермента вируса гриппа нейраминидазы. Оба препарата эффективны в отношении как вируса гриппа А, так и В [9].

К недостаткам вирус-специфических препаратов относится узкий спектр действия и формирование резистентных штаммов вирусов,



Рис. Основные подходы к лечению гриппа и ОРЗ

снижающие их эффективность. При назначении противовирусных препаратов всегда следует помнить об эпидемиологической ситуации. В случае отсутствия эпидемии гриппа использование данных противовирусных препаратов неэффективно, учитывая незначительный процент гриппа в структуре ОРЗ (до 10%).

Антибактериальные препараты

Следует назначать при подозрении на бактериальный характер заболевания или возникновении осложнений — пневмонии, отите, синусите, инфекции мочевыводящих путей, тяжелых формах ОРЗ — особенно при имеющихся хронических очагах инфекции, например, хроническом гайморите, пиелонефрите.

В России 97% населения покупают антибиотики «на всякий случай»: для лечения любых инфекционных заболеваний, ОРЗ, гриппа. Нередко бесконтрольный прием антибактериальных средств ведет к антибиотикорезистентности. Глава отдела эпидемиологического надзора Роспотребнадзора по Москве Ирина Лыткина считает, что наши соотечественники привыкли принимать антибиотики без консультации со специалистом, хотя это может крайне негативно отразиться на здоровье. Так, в 16% случаев инфицирования синегнойной палочкой уже не помогают никакие существующие на данный момент лекарства. Несмотря на то, что в России существует официальный запрет Минздравсоцразвития на продажу антибиотиков без рецепта, по утверждению представителей Роспотребнадзора, сотрудники аптек легко обходят это ограничение, поскольку штраф за его нарушение составляет всего 100 рублей.

Симптоматические средства

Как показывает клинический опыт, наилучшие результаты в лечении вирусных заболеваний удается достичь, используя полный арсенал перечисленных выше средств (рис.). Однако на практике в лечении вирусных заболеваний специалисты чаще используют симптоматические средства [10], отдавая предпочтение комплексным препаратам, содержащим несколько активных веществ, направленных на устранение симптомов ОРЗ: кашля, першения в горле, отечности носоглотки, лихорадки с ознобом, общей слабости, головной боли, миалгий и артралгий, которые пациенты переносят с трудом. Многокомпонентные симптоматические средства содержат сбалансированные дозы лекарственных препаратов, что снижает риск передозировки. Их удобно использовать — один препарат вместо нескольких. Кроме того, лечение обходится дешевле. Практически все подобные лекарства могут отпускаться без рецепта врача [11].

В качестве основного вещества используется либо анальгетик-антипиретик (парацетамол) или нестероидный противовоспалительный препарат (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и др.).

Прием препаратов, содержащих ацетилсалициловую кислоту, особенно при гриппе, ветряной оспе и инфекциях, вызванных вирусами Коксаки, опасен у детей до 15 лет, поскольку может вызывать синдром Рея, характеризующийся энцефалопатией и острой жировой дистрофией печени, быстро приводящей к печеночной недостаточности [12].

Благодаря высокому профилю эффективности и безопасности парацетамол рассматривается в качестве средства терапии первой линии в лечении лихорадки и купировании боли у пациентов разных групп, в том числе детей и лиц пожилого возраста. Считается, что выраженное анальгетическое действие препарата связано с его способностью накапливаться в центральной нервной системе, головном и спинном мозге и уменьшать образование простагландинов за счет ингибирования изоформы фермента циклооксигеназы — ЦОГ-3 [13].

Анальгезирующий эффект связан с периферическим блокированием импульсов на брадикинин-чувствительных хеморецепторах, ответственных за возникновение боли. В отличие от других нестероидных противовоспалительных препаратов действие парацетамола на синтез простагландинов ограничивается центрами терморегуляции и боли в гипоталамусе и не влияет на другие органы и ткани. По этой причине эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, проявления бронхоспазма при приеме парацетамола развиваются крайне редко, препарат не воздействует на почечный кровоток и агрегацию тромбоцитов. Возможность развития поражений печени связывают в основном с длительным приемом парацетамола в дозах, значительно превышающих рекомендуемые максимальные [14].

В составе комбинированных препаратов используются деконгестанты. Одним из первых препаратов этой группы был эфедрин. В настоящее время применяются фенилпропаноламин, псевдоэфедрин и фенилэфрин, имеющие меньшую по сравнению с эфедрином частоту нежелательных эффектов. Эти препараты стимулируют альфа-1-адренорецепторы сосудистой стенки, что приводит к их сужению, снижению проницаемости, отека слизистой оболочки носа, количества отделяемого из носа и восстановлению свободного носового дыхания.

Однако в силу активации адренергических структур эти средства могут в той или иной степени повышать артериальное давление, потребность миокарда в кислороде, увеличивать вероятность сердечных аритмий у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками, а также вызывать беспокойство и бессонницу [15].

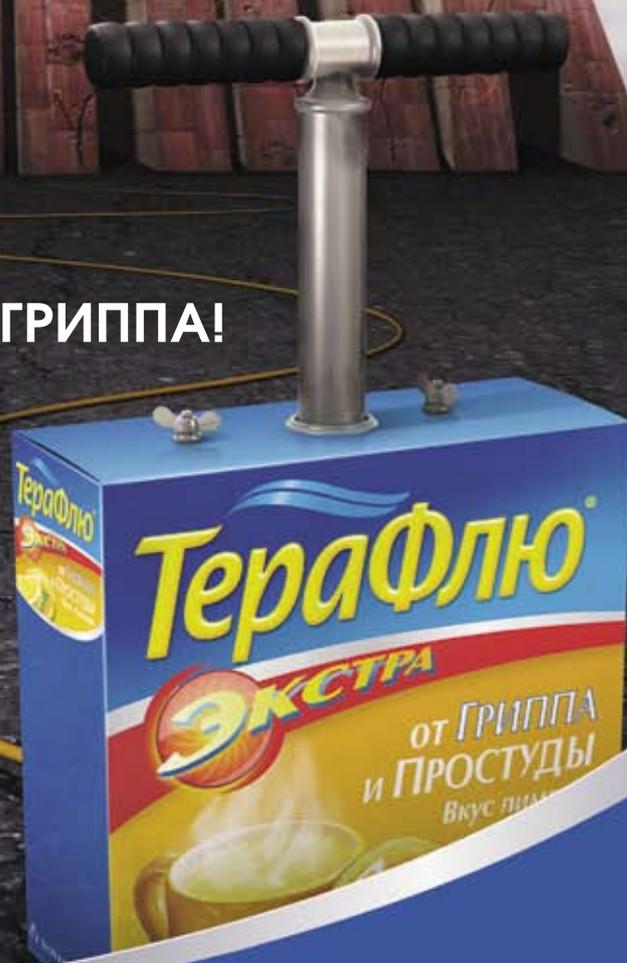
По результатам крупного эпидемиологического исследования, проведенного в 2001 году в США, показана связь развития геморрагического инсульта с применением фенилпропаноламина.

Фенилэфрин — единственный системный деконгестант, разрешенный для безрецептурного отпуска в Российской Федерации в составе комбинированных средств от ОРЗ и гриппа. В дозе 10 мг фенилэфрин эффективно уменьшает отечность носовых ходов у больных с рини-

СИМЛТОМЫ ГРИППА

**ТераФлю Экстра.
ВЗРЫВНАЯ МОЩЬ ПРОТИВ ГРИППА!**

**Сокруши симптомы гриппа:
жар, головную боль, насморк,
озноб, ломоту в теле.**



 **NOVARTIS**
www.theraflu.ru

ТераФлю®
НЕКОГДА БОЛЕТЬ!
Новartis Консьюмер Хелс, Швейцария

5 РЕШЕНИЙ ПРОТИВ ГРИППА И ПРОСТУДЫ



ДЛЯ ИММУНИТЕТА



ОТ ПРОСТУДЫ



ОТ ГРИППА



ОТ БОЛИ В ГОРЛЕ



ОТ КАШЛЯ

Не является лекарством. БАД. Смир-во о гос. рег. №77.599.23.3.5243.6.09 от 1.06.2009. Регул. на препараты ЛС-001960 от 14.07.2008 г., П.Н. 012065/01 от 13.12.2007 г., П.Н. 015589/01 от 29.05.2009 г., П.Н. 014315/01 от 23.03.2009 г., ЛСР-007823/10 от 10.08.2010 г., ЛСР-007823/10 от 10.08.2010 г., ЛС-002049 от 22.09.2006 г., ЛС-001853 от 04.08.2006 г., П.Н. 011557/01 от 05.05.2006 г. РЕГИСТРАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. Реклама

том. В этой дозе он не повышает артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта [16]. В отличие от адrenomиметиков, которые применяют местно, фенилэфрин не вызывает раздражения или сухости слизистой оболочки носа, развития медикаментозного ринита.

Фенилэфринсодержащие препараты считаются самыми безопасными препаратами для симптоматического лечения ОРЗ.

В состав комбинированных средств часто входят блокаторы H1-гистаминовых рецепторов I поколения: фенирамин, хлорфенирамин, прометазин. Эти препараты потенцируют антиэкссудативное действие стимуляторов альфа-1-адренорецепторов. Блокаторы H1-гистаминовых рецепторов I поколения обладают седативными свойствами, улучшают сон. В то же время их следует с осторожностью назначать пациентам, занимающимся деятельностью, требующей повышенного внимания и быстрых реакций, в первую очередь вождением автомобиля.

Врачи должны информировать пациентов о недопустимости вождения автомобиля и выполнения работ, связанных с высокой концентрацией внимания, когда прописывают блокаторы H1-гистаминовых рецепторов I поколения. Минимальной частотой седации из наиболее популярных антигистаминных средств в составе комбинированных препаратов обладает хлорфенирамин — 4%, фенирамин — 8,3% [17].

Для повышения работоспособности пациентов при ОРЗ, устранения ощущения вялости, уменьшения головной боли, связанной с вазоконстрикцией (сужения просвета кровеносных сосудов), в состав некоторых комбинированных средств входит кофеин, который также препятствует проявлению седативного действия антигистаминных препаратов. Однако такие препараты могут повышать артериальное давление, вызывать беспокойство и бессоницу.

Иногда в комбинированные препараты производители добавляют аскорбиновую кислоту, обладающую комплексным и патогенетическим действием, необходимым при ОРЗ и гриппе. Аскорбиновая кислота стимулирует выработку эндогенного интерферона, нормализует процессы перекисного окисления липидов, укрепляет сосудистую стенку, уменьшая ее проницаемость, и восполняет повышенную во время ОРЗ и гриппа потребность организма в витамине С. Суточная потребность здорового взрослого человека в аскорбиновой кислоте составляет 70–100 мг [18], а во время болезни — еще выше, но не более 200 мг в сутки, так как повышенная доза организмом не усваивается и выводится с мочой в неизменном виде. А избыток аскорбиновой кислоты может вызывать различные нежелательные побочные эффекты: аллергические реакции, раздражение слизистой желудочно-кишечного тракта, обострение мочекаменной болезни.

Кроме того, стоит отметить, что наиболее перспективными и выгодными для пациентов стоит все-таки считать препараты с 3-компонентным составом — антипиретиком, деконгестантом и антигистаминным средством (желательно фенирамин/хлорфенирамин), подобное сочетание позволяет бороться с большинством типичных симптомов, что позволяет применять один препарат для лечения большинства ОРЗ.

Выбор комплексных препаратов при лечении ОРЗ должен быть дифференцирован: необходимо учитывать клиническую картину заболевания, уровень безопасности, сопутствующие заболевания, условия, в которых находится пациент: дома, на работе или за рулем. Одним из оптимальных симптоматических средств, противодействующих неприятным проявлениям гриппа и ОРЗ, считается ТераФлю от гриппа и простуды Экстра — комплексный препарат с усиленной формулой, быстро снимающий все основные симптомы, характерные для гриппа: жар, головную боль, ломоту в теле, озноб, резь в глазах, а также местные симптомы: насморк и заложенность носа, боль в горле.

Препарат ТераФлю от гриппа и простуды Экстра содержит парацетамол (650 мг), фенирамина малеат (20 мг) и фенилэфрина гидрохлорид (10 мг), благодаря чему быстро устраняет негативные проявления ОРЗ и гриппа. Препарат незаменим на работе, когда требуется срочно «восстановить форму», но, разумеется, наилучший эффект приносит прием препарата перед сном, на ночь.

Преимущества комбинированных симптоматических препаратов:

- быстро снимают все основные симптомы гриппа и ОРЗ, благодаря комбинированной формуле из нескольких активных веществ;
- содержат оптимально подобранные дозы действующих веществ;
- делают применение удобным и экономически выгодным (один препарат вместо нескольких);
- могут использоваться для самостоятельного лечения пациентами (отпускаются без рецепта врача);
- позволяют быстро и эффективно улучшить качество жизни. ■

Литература

1. Учайкин В. Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей. М., 2001. 16 с.
2. Руководство по инфекционным болезням (под ред. Ю. В. Лобзина). СПб: «Фолиант», 2000. 932 с
3. Бартоетт Дж. Инфекции дыхательных путей. М.—СПб: ЗАО «Издательство БИНОМ» — «Невский диалект», 2000. 192 с.
4. Турьянов М. Х., Царегородцев А. Д., Лобзин Ю. В. Инфекционные болезни. М.: ГЭОТАР Медицина, 1998, 1566–1569 с.
5. Клинический обзор по применению гомеопатических средств в клинической практике. Часть 1 // Ланцет. 2005, авг.–сент., 726–732.
6. Клинический обзор по применению гомеопатических средств в клинической практике. Часть 2 // Ланцет. 2009, август, 117–124.
7. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с.
8. Синопальников А. И., Белоцерковская Ю. Г. Грипп // Лечащий Врач. 2007. № 8. С. 16–21.
9. Бакрадзе М. Д., Таточенко В. К., Намазова Л. С. и др. Ингибиторы нейраминидазы. Новые возможности в лечении гриппа // Педиатрическая фармакология. 2007. Т. 4. № 2. С. 1–9.
10. Жаркова Н. Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами // Русский медицинский журнал. 2007, т. 15, № 22, с. 1636–1639.
11. Липатова М. К. Социальная значимость ОРВИ и актуальность симптоматического лечения // Русский медицинский журнал. 2006, т. 14, № 24, с. 1569–1574.
12. Дидковский Н. А., Малашенкова И. К., Танасова А. Н. Лихорадка и синдром Рея у детей // Врачебное сословие. 2003, № 1, с. 87–90.
13. McQuay H. J., Edwards J. E., Moore R. A. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs // Am. J Ther. 2000. Vol. 9. P. 179–187.
14. Белоусов Ю. Б., Гуревич К., Зырянов С. К. Эффективность и безопасность лекарственных средств, применяемых при ОРВИ и гриппе // Русский медицинский журнал. 2004, т. 12, № 2, с. 80–83.
15. Пчелинцев М. В. Новые клинико-фармакологические аспекты симптоматической терапии ОРВИ и гриппа // Русский медицинский журнал. 2009, т. 17, № 14, с. 924–928.
16. Малеев В. В. Роль ингибиторов нейраминидазы в профилактике и лечении гриппа // Клини. фармакология и терапия. 2007. Т. 16. № 1, с. 1–6.
17. Craiser et al. Treating Allergies, Hay Fever and Hives. HealthORG Consumer Report page. 2003, 23–24.
18. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: «Медицина», 2000.

Повышая доступность качественного и современного лечения аллергических заболеваний

Н. И. Ильина, доктор медицинских наук, профессор

К. С. Павлова, кандидат медицинских наук

ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России, Москва

Ключевые слова: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, поллиноз, крапивница, гистамин, антигистаминные препараты, дезлоратадин, биологическая эквивалентность, клиническая эффективность, монотерапия.

Несмотря на то, что прямыми показаниями к назначению H_1 -антигистаминных препаратов (АП) являются аллергический ринит и крапивница, перечень клинических ситуаций, при которых применяют АП, намного шире. Широкое использование АП в качестве основных противоаллергических лекарственных средств обосновано важнейшей ролью гистамина в патогенезе большинства симптомов истинных аллергических заболеваний и псевдоаллергических реакций. Современная классификация АП делит их на седативные (препараты первого поколения) и неседативные (второго поколения), в свою очередь подразделяющиеся на метаболизируемые и активные метаболиты (некоторые врачи называют их третьим поколением).

В силу недоверия к «новомодным» препаратам и их дороговизны, а также «по старой памяти» многие пациенты чаще применяют АП первого поколения, не учитывая их побочные эффекты. Современные антигистаминные средства имеют меньше ограничений по сопутствующей патологии, а наличие аналоговых препаратов делает их доступными по цене для большего числа пациентов.

Ограничениями к применению АП первого поколения являются повышение внутриглазного давления, гипертиреоз, заболевания сердечно-сосудистой системы с нарушением сердечного ритма и артериальной гипертензией, стенозирующая язва желудка, пилородуоденальная обструкция, обструкция шейки мочевого пузыря и гипертрофия простаты, сопровождающаяся задержкой мочи. Эти ограничения обусловлены наличием побочных эффектов, характерных для всей группы АП первого поколения, так как, помимо антагонистического действия по отношению к H_1 -рецепторам, они блокируют и другие рецепторы, в частности мускариновые, серотониновые (пиперадины — перитол) и допаминовые (фенотиазины — пипольфен). Наиболее часто регистрируемыми побочными эффектами являются седация, сонливость, головокружение, вследствие проникновения лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связывания там с гистаминовыми рецепторами. Гистамин является важным медиатором в ткани головного мозга, где участвует в регуляции цикла сна и бодрствования, общемозговой активности, психических функций и аппетита. Многочисленные исследования, проводимые в течение последних лет, выявили суще-

ственное повышение риска травм у пациентов при лечении седативными АП.

Как известно, за счет влияния на холинергические мускариновые рецепторы антигистаминные препараты первого поколения способны вызвать сухость слизистых, сгущение бронхиального секрета и затруднение отделения мокроты, в связи с чем имеют противопоказания к применению у больных с обострением бронхиальной астмы (БА).

За последние 10 лет был принят ряд международных согласительных документов: ARIA — Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma — Аллергический ринит и его влияние на астму, 2008; EAACI/EDF — European Academy of Allergology and Clinical Immunology/European Dermatology Forum — Европейская академия аллергологов и клинических иммунологов/Европейский дерматологический форум, 2005; BSACI — British Society of Allergy and Clinical Immunology — Британское общество аллергологов и клинических иммунологов, 2007. В этих документах в качестве первой линии терапии аллергического ринита (АР) и крапивницы рекомендуется применение неседативных антигистаминных препаратов (второго поколения) [1–3]. В многочисленных мультицентровых, двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных за последние годы, было показано, что антигистаминные препараты последнего поколения существенно превышают по эффективности и безопасности своих предшественников. Кроме того, некоторые неседативные антигистаминные препараты обладают дополнительной противоаллергической и противовоспалительной активностью.

Лордестин (дезлоратадин) является первичным активным метаболитом лоратадина, селективным антагонистом H_1 -рецепторов, подавляет высвобождение гистамина и лейкотриена C_4 из тучных клеток. Обладает противоаллергическим, противоэдемативным и противоэкссудативным действием, предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. По литературным данным дезлоратадин отличается быстрым началом действия (через 15–30 мин после приема), высокой эффективностью, продолжительностью действия (в течение 24 ч) и отсутствием седативного и кардиотоксического эффектов, свойственных антигистаминным препаратам первого поколения. Большим преимуществом Лордестина, в сравнении с оригинальным препаратом, является его экономическая доступность. Учитывая существующие у некоторых вра-

Таблица 1

Динамика оценки симптомов аллергического ринита и конъюнктивита на фоне терапии Лордестином (в баллах)

Симптом	0 (M ± σ)	1-й визит (M ± σ)	2-й визит (M ± σ)
Чихание	2,0 ± 0,8	0,9 ± 0,6***	0,3 ± 0,4***
Выделения из носа	2,1 ± 0,7	1,03 ± 0,7***	0,4 ± 0,4***
Заложенность носа	2,4 ± 0,7	1,2 ± 0,7 *	0,45 ± 0,4***
Зуд в полости носа	1,6 ± 0,9	0,5 ± 0,5*	0,1 ± 0,1***
Стекание слизи по задней стенке глотки	1,2 ± 0,9	0,5 ± 0,5*	0,1 ± 0,1***
Покраснение глаз	1,3 ± 0,8	0,45 ± 0,5***	0,1 ± 0,1***
Слезотечение	1,35 ± 1,0	0,3 ± 0,2***	0,1 ± 0,05***
Удушье	0,25 ± 0,7	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,3*
Кашель	0,5 ± 0,8	0,3 ± 0,5	0,15 ± 0,3*
Свистящее дыхание	0,25 ± 0,5	0,1 ± 0,2	0,04 ± 0,1*
Нарушение сна	0,25 ± 0,6	0,05 ± 0,2	0,02 ± 0,08*
Нарушение дневной активности	0,4 ± 0,6	0,12 ± 0,3*	0,02 ± 0,06**
Нарушение трудоспособности/ способности к обучению	0,35 ± 0,5	0,97 ± 0,2*	0,02 ± 0,07*
Назофарингеальные симптомы (суммарный балл)	9,2 ± 1,7	4,0 ± 2,2***	1,3 ± 1,1***
Глазные симптомы (суммарный балл)	2,65 ± 1,4	0,6 ± 0,5***	0,2 ± 0,3***
Симптомы, характеризующие КЖ (суммарный балл)	1,0 ± 0,9	0,25 ± 0,7*	0,05 ± 0,1**
Общий суммарный балл	13,7 ± 3,2	5,3 ± 3,2***	1,8 ± 1,6***

0 — оценка исходного состояния, визит 1-й (14-е сутки), визит 2-й (28-е сутки) — средний балл за предыдущие 7 дней.
* p < 0,05 в сравнении с исходной величиной; **p < 0,01 в сравнении с исходной величиной; ***p < 0,001 в сравнении с исходной величиной.

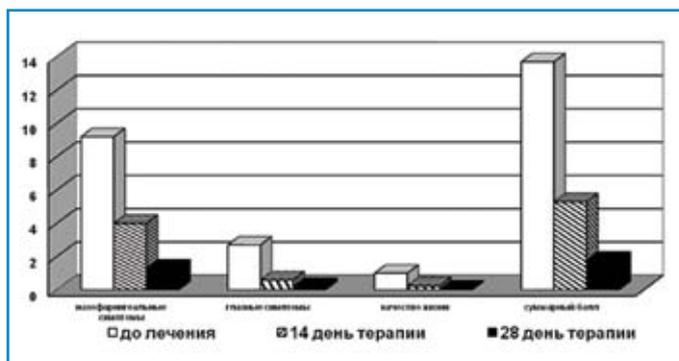


Рис. Изменение выраженности основных симптомов риноконъюнктивита на фоне терапии Лордестином

чей сомнения относительно эффективности биоэквивалентных препаратов по сравнению с оригинальными, в ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России было проведено исследование по оценке эффективности Лордестина у больных поллинозом (сезонным аллергическим ринитом в сочетании с аллергическим конъюнктивитом или без него).

Материалы и методы. В исследование было включено 30 пациентов обоего пола (12 мужчин — 40% и 18 женщин — 60%), страдающих аллергическим ринитом в период обострения (сезон палинации (активного цветения) причинно-значимых растений).

Таблица 2

Клиническая эффективность (КЭ) терапии Лордестином в зависимости от степени тяжести аллергического ринита (в %)

Степень тяжести	Легкая степень (n = 18)	Средней тяжести (n = 10)	Тяжелое течение (n = 2)
КЭ	88,8 ± 12,7%	57,1 ± 17,6%	41,5 ± 12,3%

Всем пациентам был назначен Лордестин по 1 таблетке (дезлоратадина 5 мг) 1 раз в сутки ежедневно. Активный период наблюдения составил 4 недели. Пациенты ежедневно оценивали динамику симптомов АР (заложенность носа, чихание, ринорея, зуд в полости носа, стекание слизи по задней стенке глотки), а также потребность в топических деконгестантах (и ингаляционных бронхолитиках при наличии БА) до начала курса терапии и в период терапии. Дополнительно пациенты отмечали выраженность других симптомов, характерных для части больных, страдающих поллинозом (слезотечение, покраснение глаз, приступы удушья, кашель, свистящее дыхание), и симптомы, характеризующие качество жизни (КЖ) пациентов (нарушение сна, нарушение дневной активности и нарушение трудоспособности или способности к обучению). Выраженность симптомов оценивали по 3-балльной шкале: 0 — отсутствие симптомов; 1 — легкие симптомы; 2 — симптомы средней силы; 3 — выраженные проявления. Оценка терапии врачом-исследователем проводилась во время контрольных визитов: исходно, на 14-й и 29-й день терапии (в подсчетах учитывались данные за последние 7 дней, предшествовавших визиту).

В начале и конце лечения пациенты заполняли анкету для оценки клинической эффективности антигистаминных препаратов [4]. Данная анкета состоит из двух частей: в I части оценивают собственно эффективность антигистаминного препарата, а во II части оценивают побочные эффекты, связанные с приемом этого препарата. Первая часть анкеты включает 20 вопросов, ответ на каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале, где 0 баллов соответствует максимальным проявлениям, а 5 баллов — полное отсутствие симптомов болезни. Вопросы учитывают как частоту, так и выраженность симптомов риноконъюнктивита, кашля и приступов удушья (при сопутствующей бронхиальной астме), а также необходимость приема дополнительных медикаментов симптоматической и базисной терапии. Таким образом, 100-процентная эффективность антигистаминного препарата соответствует полному контролю над симптомами болезни. Во II части анкеты пациент отмечает выраженность наиболее характерных побочных эффектов при применении данного препарата.

Безопасность терапии оценивали на основании субъективных жалоб пациента, данных физического и лабораторного обследования, отсутствия побочных эффектов и осложнений.

Результаты исследования. Все 30 пациентов, получавших Лордестин, на фоне терапии отмечали уменьшение выраженности симптомов заболевания АР (выделений из носа, стекания слизи по задней стенке глотки, чихания и заложенности носа), а также глазных симптомов (зуда в глазах, слезотечения и покраснения глаз). Улучшение состояния отмечалось уже к концу первой недели приема Лордестина (дезлоратадина 5 мг), и данная тенденция сохранялась в течение 4 недель наблюдения (табл. 1, рис.). Поскольку 2 пациента имели тяжелое течение заболевания, эффект от приема Лордестина был неполным, что привело к назначению комбинированной терапии, в т. ч. назальных глюкокортикостероидов (ГКС), и не позволило им закончить исследование в соответствии

с протоколом. У 10 пациентов (33,3%) к концу исследования отмечена полная ремиссия заболевания. 40% (12 пациентов) отмечали лишь незначительное затруднение носового дыхания, что было расценено как хороший эффект проводимой терапии. Шесть пациентов (20%), имевших средней степени тяжести АР, отмечали положительную динамику в течение периода наблюдения, однако к концу терапии у них сохранялись умеренные проявления некоторых симптомов (преимущественно — заложенность носа), что расценено как удовлетворительный эффект от проводимой терапии.

По результатам анкетирования у пациентов, страдающих поллинозом, клиническая эффективность (КЭ) препарата Лордестин в среднем составила $62,5 \pm 5,24\%$ и была выше в группе с легким течением заболевания (табл. 2).

Поскольку гистамин является не единственным медиатором, принимающим участие в развитии реакции аллергического воспаления, эффективность Лордестина в случае тяжелого и средне-тяжелого течения АР оказалась ниже, чем у пациентов с легкой степенью. При тяжелом течении АР требуется назначение комбинированной терапии — антигистаминных препаратов последнего поколения и назальных ГКС или антилейкотриеновых препаратов [1]. В соответствии с данной концепцией эффективность исследуемого препарата (Лордестин) можно охарактеризовать как высокую.

На протяжении всего периода наблюдения у всех пациентов на фоне терапии препаратом Лордестин не отмечались нежелательные явления, а также значимые изменения лабораторных показателей (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови). Не выявлено негативного влияния на сердечно-сосудистую систему (нарушения ритма сердца, удлинение интервала QT, изменение амплитуды зубцов комплекса QRS).

Заключение. Опыт применения Лордестина свидетельствует о том, что препарат хорошо контролирует назофарингеальные симптомы АР, способствует уменьшению выраженности глазных симптомов (у пациентов с сопутствующим аллергическим конъюнктивитом) и приводит к улучшению качества жизни пациента. Лордестин может быть рекомендован в качестве монотерапии у больных АР с легким течением заболевания и в комплексной терапии у больных АР с средне-тяжелым и тяжелым течением.

Поскольку расходы на лечение большинства аллергических заболеваний в нашей стране пациент оплачивает из своих собственных средств, экономическая доступность качественного лекарственного средства имеет большое значение. Комплаентность пациента к определенному виду терапии и препарату в конкретном случае зависит от эффективности, уровня безопасности, удобства применения и, конечно, стоимости препарата. Увеличение ассортимента высокоэффективных и безопасных противоаллергических препаратов, одним из которых является Лордестин (дезлоратадина 5 мг), повышает доступность качественного лечения для большего числа пациентов с АР. ■

Литература

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update//Allergy. 2008, (suppl. 86), v. 63, p. 1–160.
2. Church M. K., Maurer M., Simons F. E. R. et al. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2 LEN position paper // Allergy. 2010, v. 65, № 4, p. 459–466.
3. EAACI/GA2 LEN/EDF guideline: management of urticaria//Allergy. 2006, v. 61, p. 321–331.
4. Павлова К. С., Курбачева О. М., Ильина Н. И. Новый способ оценки клинической эффективности антигистаминных препаратов при лечении поллиноза // Аллергия, астма и клиническая иммунология. 2003, № 12, с. 3–8.



-  1 таблетка в день
-  эффект через 30 минут
-  защита от аллергенов 24 часа

Лордестин

дезлоратадин

таблетки по 5 мг, упаковки по 10 и 30 таблеток

Современный
антигистаминный
препарат



РУ ЛСР-006570/10 от 09.07.2010

ГЕДЕОН РИХТЕР

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РЕКЛАМА

Результаты клинического исследования антимикробного растительного препарата

С. А. Вичканова, доктор медицинских наук, профессор

Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, Москва

Ключевые слова: растительный препарат, иммуномодулятор, наружное антимикробное средство, профилактика инфекционных заболеваний, общерезорбтивное действие, резистентность, возбудитель, микроорганизм, бактерионосительство, нормализация микрофлоры.

Последние 50 лет уходящего столетия ознаменовались крупными достижениями в области лечения заболеваний, вызываемых различными инфекционными агентами. К таким достижениям относится создание антибиотиков и синтетических химиотерапевтических средств, воздействующих на патогенный возбудитель. Однако постоянное и широкое (при этом не всегда оправданное) применение антибиотиков и синтетических химиотерапевтических средств приводит к ряду явлений, осложняющих возможность их рационального использования:

- возникновению аллергических реакций при применении большинства антибиотиков и, как следствие, аллергизации населения, особенно детей;
- наличию серьезных побочных (токсических) воздействий на системы и органы;
- развитию лекарственной резистентности микроорганизмов к известным антимикробным средствам;
- нарушению нормального состава микрофлоры, приводящему к расширению спектра патогенной микрофлоры за счет микроорганизмов, ранее относившихся к условно-патогенным, и появлению новых инфекционных процессов (дисбактериозы, бактерионосительство и выделение патогенного возбудителя в окружающую среду).

Поэтому столь актуальна разработка оригинальных антимикробных средств иной природы — с новыми свойствами и другим механизмом действия.

Проводимые в институте ВИЛАР исследования позволили выявить ряд растений, перспективных для создания эффективных лечебных препаратов, одним из которых является Сангвиритрин [1, 2], представляющий собой смесь бисульфатов двух близких по структуре и свойствам четвертичных бензо [с] фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина.

В опытах *in vitro* изучение Сангвиритрина проведено на 111 штаммах микроорганизмов. Большинство из них были выделены от больных с разными нозологическими формами

заболеваний с моно- или полирезистентностью к широко используемым антибиотикам (тетрациклину, клафорану, полимиксину, канамицину, рифампицину, доксициклину, цефазолу, карбенициллину, эритромицину, олеандомицину, кефзолу, эритромицину, левомицетину, гентамицину, линкомицину, амикацину и др.) [3].

Было установлено, что Сангвиритрин подавляет рост и развитие широкого спектра микроорганизмов, включая клинические штаммы, обладающие высокой степенью лекарственной резистентности, в том числе: бактерии рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Serratia*, патогенные простейшие рода *Trichomonas* и *Entamoeba*, патогенные грибы рода *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporium* и др., в том числе возбудители глубоких микозов (*Nocardia*, *Cryptococcus*, *Actinomyces*).

Фармакологические свойства

Сангвиритрин обладает широким спектром антимикробной активности, ингибируя развитие грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных и мицелиальных грибов, патогенных простейших. Сангвиритрин активен в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. В терапевтических дозах Сангвиритрин действует бактериостатически [5–7]. В основе механизма антимикробного действия Сангвиритрина лежат подавление бактериальной нуклеазы, нарушение процессов проницаемости клеточных стенок, перегородок деления, строение нуклеоида [3].

В ходе токсикологических исследований установлено, что Сангвиритрин относится к умеренно токсичным веществам. У препарата отсутствуют кумулятивные свойства, он не обладает мутагенными, тератогенными и канцерогенными эффектами. Сангвиритрин оказывает выраженное иммуностимулирующее действие на гуморальное и клеточное звенья иммунитета. У препарата не выявлено местнораздражающих и общетоксических свойств, в том числе при испытании на новорожденных и развивающихся организмах [8].

Клинические исследования Сангвиритрина

Клинические исследования Сангвиритрина в качестве наружного антимикробного средства проведены в 15 ведущих клини-

ческих учреждениях. Изучали три лекарственных формы: 0,2% водно-спиртовой раствор (далее — 0,2% раствор), 1% линимент, а также 0,001–0,1% водные растворы, приготовляемые ex tempore.

Лечебные свойства исследованы у 7506 больных: 6520 детей (в том числе 6186 — новорожденные и дети раннего возраста) и 986 взрослых пациентов (в том числе 678 — беременные женщины). Эффективность применения препарата показана на рис. 1.

Эффективность и переносимость кишечно-растворимых таблеток Сангвиритрина в качестве антимикробного средства общерезорбтивного действия изучена в пяти лечебных учреждениях у 430 больных (207 — взрослые пациенты в возрасте от 15 до 85 лет и 223 — дети в возрасте от одного года до 14 лет). Исследование показало, что Сангвиритрин в виде таблеток с кишечно-растворимым покрытием при приеме внутрь в терапевтических дозах обладает хорошей переносимостью у детей и взрослых, не вызывает местных и общих отрицательных явлений, не приводит к аллергизации и другим побочным эффектам.

Применение раствора Сангвиритрина

Исследования раствора Сангвиритрина при лор-патологии (наружный диффузный отит, хронический средний гнойный отит, хронические гнойные эпитимпанит и мезотимпанит, отомикоз, ангина, острый фарингит, хронический тонзиллит и др.) проведены у 255 больных, в числе которых было 40 детей в возрасте от 4 мес до 14 лет (Московский НИИ уха, горла и носа, ДГКБ № 9 им. Г.Н.Сперанского, кафедра лор-болезней Института педиатрии, Санкт-Петербург). Применение 0,2% раствора 2–3 раза в сутки (по 3–5 капель или в виде турунд, смоченных раствором, вводимых на 5–10 мин) в течение 7–14 сут приводило у большинства пациентов к уменьшению и прекращению гноетечения из уха, улучшению отоскопической картины и эпидермизации после операционных вмешательств на ухе [9, 10].

При тонзиллите миндалины обрабатывали 0,2% водно-спиртовым раствором Сангвиритрина 1 раз в сутки в течение 2–5 дней. Кроме того, взрослым и детям старше 5 лет ежедневно 3–5 раз в сутки назначали полоскание 0,005% раствором в течение 3–7 дней.

При санации 0,01% водным раствором Сангвиритрина верхнечелюстных пазух также получен положительный эффект (хотя и отмечены раздражающее действие и горький вкус препарата).

Применение кишечно-растворимых таблеток Сангвиритрина у детей с патологией лор-органов

Высокая эффективность кишечно-растворимых таблеток Сангвиритрина при лечении гнойно-воспалительных заболеваний, осложненных дисбактериозом и бактерионосительством, показана при исследовании препарата у 110 детей в возрасте от одного года до 15 лет с патологией лор-органов (ДГКБ № 9 им. Г.Н.Сперанского). У всех больных гнойно-воспалительный процесс был подтвержден бактериологическим исследованием (наличие патогенных бактерий



Рис. 1. Клиническая эффективность Сангвиритрина при наружном применении (линимент, растворы)

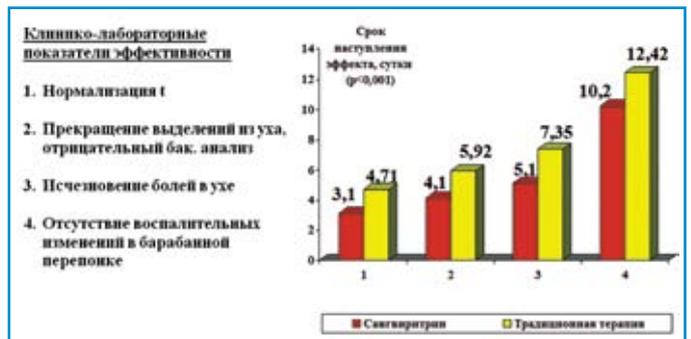


Рис. 2. Эффективность кишечно-растворимых таблеток Сангвиритрина при гнойном среднем отите у детей

при острых и хронических гнойных процессах и патогенных грибов при фарингомикозе). При исследовании было установлено, что кишечно-растворимые таблетки Сангвиритрина не только положительно влияют на клиническое течение гнойно-воспалительных заболеваний лор-органов у детей, но и способствуют нормализации микрофлоры, сопровождающей эти заболевания, предупреждает развитие реконвалесцентного бактерионосительства и оказывают нормализующее влияние на микрофлору при дисбактериозах, часто осложняющих течение лор-заболеваний у пациентов детского возраста (рис. 2).

Применение Сангвиритрина в хирургии

Положительный результат получен при использовании Сангвиритрина у 207 хирургических больных, в том числе 185 — кардиохирургического профиля (из них 99 — оперированных в условиях искусственного кровообращения) в возрасте от 25 до 73 лет и у 22 больных с длительно незаживающими язвами и ранами. Раны обрабатывали 0,2% раствором препарата с дальнейшим наложением марлевой салфетки, пропитанной 0,2% раствором, 1 раз в 1–2 сут (всего — 4–5 обработок); швы снимали на 8–11 сутки. Показана высокая эффективность препарата: ускорились регенерация и заживление ран, резко снижалась высеваемость микроорганизмов из раневого отделяемого, не развивалась устойчивость микроорганизмов. При длительно незаживающих гнойных язвах и ранах наилучший эффект (полное заживление, очищение раны, появление эпителизации) достигался при одновременном применении обеих

лекарственных форм Сангвиритрина (обработка раны 0,2% раствором с последующим наложением повязки с 1% линиментом) [11, 12].

Таким образом, во всех клинических учреждениях при применении Сангвиритрина отмечены не только высокая его эффективность, но и хорошая переносимость в изученных лекарственных формах, отсутствие общетоксических и местно-раздражающих свойств. В качестве противопоказаний в дерматологии отмечены лишь мокнущие экземы.

В числе положительных качеств препарата отмечены отсутствие развития резистентности к нему даже при длительном применении и широкий спектр антимикробной активности, в том числе в отношении моно- и полирезистентных штаммов микроорганизмов [13].

Таким образом, по оценке ведущих клиник России Сангвиритрин является одним из эффективных современных антимикробных средств местного и общерезорбтивного действия для профилактики и лечения различных инфекционных заболеваний [14–17].

Сангвиритрин применяют в качестве наружного средства в виде растворов: в неонатологии (для профилактической обработки кожи новорожденных и лечения гнойничковых поражений кожи); в хирургии (для заживления хирургических ран, в том числе у больных с искусственно пониженным иммунитетом, инфицированных ожогов, длительно незаживающих ран и язв), стоматологии (при пародонтите, язвенно-некротическом стоматите), оториноларингологии (при ангине, отитах), дерматологии (при пиодермитах, дерматомикозах и др.), в гинекологии (при кольпите, вагините, эндоцервиците, эрозии шейки матки). В качестве общерезорбтивного средства в виде кишечнорастворимых таблеток: при острых кишечных инфекциях (дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции); раневых инфекциях и различных инфекционных осложнениях, обусловленных патогенной микрофлорой (реконвалесцентное бактерионосительство); заболеваниях, связанных с нарушением нормальной микрофлоры (дисбактериозы); заболеваниях, вызванных патогенными грибами (фарингомикоз, кандидоз, микроспория и др.).

Основные преимущества Сангвиритрина:

- хорошая переносимость;
- отсутствие алергизирующих, мутагенных, тератогенных и местно-раздражающих свойств;
- может применяться у новорожденных детей и беременных женщин;
- характеризуется широким спектром антимикробного действия;
- эффективен в отношении моно- и полирезистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов;
- к Сангвиритрину не развивается устойчивости микроорганизмов. ■

Литература

1. *Вичканова С. А.* Ингибиторы микроорганизмов среди природных веществ растительного происхождения: автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1981. 48 с.

2. *Быков В. А., Вичканова С. А., Глызин В. И., Климахин Г. И.* Эффективность применения и перспектива разработок лекарственных препаратов на основе Сангвиритрина. III Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». Тез. докл. М., 1996. С. 12.
3. *Быков А. С., Вичканова С. А., Селезнев А. С.* и др. Электронно-микроскопическое изучение действия Сангвиритрина на микроорганизмы в опытах *in vitro* // *Антибиотики*. 1983; 6: 421–424.
4. *Вичканова С. А.* Изыскание новых химиотерапевтических средств из высших растений // *Herba pol.* 1970; 16 (3): 301–308.
5. *Вичканова С. А.* Перспективы поисков новых химиотерапевтических препаратов из высших растений. Материалы Всесоюз. научн. конф. по фармакол. и клин. изучению лекарственных препаратов из растений. М., 1972; 194–203.
6. *Вичканова С. А.* Итоги и перспективы работ Всесоюзного научно-исследовательского института лекарственных растений по изысканию новых химиотерапевтических свойств растительного происхождения. Фитонциды. Киев, 1975. С. 89–93.
7. *Вичканова С. А.* Перспективы поиска микробных ингибиторов среди природных веществ из высших растений. Сб. науч. трудов ВИЛАР «Состояние и перспективы исследований биологически активных веществ из растений и создание на их основе новых лекарственных препаратов». М., 1983: 107–118.
8. *Бортникова В. В.* Сравнительная токсикологическая характеристика и новые фармакологические свойства антимикробных и противовирусных препаратов растительного происхождения: автореф. дис. канд. биол. наук. Купавна, 1988. С. 13.
9. *Кунельская В. Я.* О применении Сангвинарина при грибковых заболеваниях уха // *Журн. ушных, носовых и горловых болезней*. 1969; 5: 101–103.
10. *Кунельская В. Я.* Применение препарата Сангвинарина при лечении хронических средних и наружных отитов. Фармакология и химиотерапия. М.: Колос, 1971. С. 266–269.
11. *Вичканова С. А., Габриэлян Н. И., Чубарова А. В.* и др. Применение Сангвиритрина для профилактики раневой инфекции у кардиохирургических больных. Тез. докл. VIII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2001. С. 221.
12. *Зайцев Г. П.* Применение Сангвинарина у больных с гнойными ранами и трофическими язвами. Фармакология и химиотерапия. М.: Колос, 1971. С. 261–262.
13. *Вичканова С. А.* Сангвиритрин — антимикробный препарат из растений рода *Macleaja*. В кн.: Разработка и внедрение новых методов и средств традиционной медицины. Киселева Т. Л. и др. М.: Научн.-практ. центр традиц. мед. и гомеопатии МЗ РФ, 2001. 370 с.
14. *Вичканова С. А., Ростоцкий Б. К.* и др. Лекарственное средство. А. с. № 230387 (СССР) — Изобретения. 1968. № 34.
15. *Вичканова С. А., Толкачев О. Н., Мартынова Р. Г.* и др. Сангвиритрин — новый лекарственный растительный препарат антимикробного действия // *Химико-фармацевтический журнал*. 1982; 16 (12): 107–112.
16. *Быков В. А., Вичканова С. А., Глызин В. И., Климахин Г. И.* Эффективность применения и перспектива разработок лекарственных препаратов на основе сангвиритрина // III Рос. Нац. конгр. «Человек и лекарство». Тез. докл. М., 1996, с. 12.
17. Государственный реестр лекарственных средств, 2000.



ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»

www.bezrecepta.su

Для лечения ангины и фарингита, стоматита и пародонтита, наружных и внутренних отитов, вагинита и кольпита, инфекций и опрелостей кожи

САНГВИРИТРИН® - натуральный и эффективный «РАСТИТЕЛЬНЫЙ АНТИБИОТИК», разрешенный к применению у новорожденных. Беспощаден к микробам и бережно относится к организму!

Преимущества Сангвиритрина® :

- может применяться у новорожденных детей и беременных женщин;
- максимально широкий спектр действия;
- эффективен в отношении моно- и полирезистентных к антибиотикам микроорганизмов;
- отсутствие аллергизирующих, мутагенных, и местнораздражающих свойства;
- к Сангвиритрину не развивается устойчивости микроорганизмов;
- не теряет антимикробных свойств при разведении до 1:40, что делает его одним из самых экономичных антимикробных препаратов;
- доступен в трех лекарственных формах:



РАСТВОР 0,2% для применения в отоларингологии, стоматологии, хирургии, гинекологии, дерматологии;

ТАБЛЕТКИ 5мг с кишечнорастворимым покрытием для комплексной терапии: острых кишечных инфекций, дисбактериоза, фарингомикоза, кандидоза, микроспории и других заболеваний;

ЛИНИМЕНТ 0,5% для наружного применения в лечении инфицированных ожоговых, длительно незаживающих ран и язв, в лечении опрелостей и потертостей кожи у новорожденных, в лечении пиодермии, поверхностного бластомикоза, онкомикоза и дерматомикоза.

РЕКЛАМА-ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», 117216, Москва, ул. Грина дом 7.
Телефон (495) 388-47-00, www.vilar-farmcenter.ru, info@vilar-farmcenter.ru

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Дата проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	03.04–30.05	2 мес
Гинекологическая эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	17.04–16.05	1 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	25.04–07.06	1,5 мес
Медицинская реабилитация	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра восстановительной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей, педиатры	09.04–07.05	1 мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	03.05–29.06	2 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	23.04–20.06	2 мес
Терапия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра неотложных состояний в клинике внутренних болезней, Москва	Терапевты	30.04–27.06	2 мес
Актуальные вопросы сомнологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.04–30.04	1 мес
Экстрагенитальная патология в акушерстве и гинекологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.04–28.05	1,5 мес
Кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, Москва	Кардиологи	27.04–25.06	2 мес
Эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра эндокринологии, Москва	Эндокринологи	02.04–29.05	2 мес
Современное акушерство и гинекологическая патология	МГМСУ, кафедра акушерства и гинекологии л/ф, Москва	Акушеры-гинекологи	09.04–22.05	1,5 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, преимущественно передающихся половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	02.04–28.04	1 мес
Правила организации и проведения клинических исследований	МГМСУ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Москва	Врачи лечебных специальностей	12.04–25.04	0,5 мес
Актуальные вопросы неврологии	МГМСУ, кафедра нервных болезней л/ф, Москва	Неврологи	16.04–13.06	2 мес
Педиатрия	МГМСУ, кафедра педиатрии, Москва	Педиатры	05.04–18.05	1,5 мес
Кардиология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	09.04–18.05	1,5 мес
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра поликлинической и социальной педиатрии, Москва	Педиатры	02.04–29.05	2 мес
Аллергология и иммунология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра пульмонологии, Москва	Аллергологи-иммунологи	09.04–18.05	1,5 мес
Общая врачебная практика (семейная медицина)	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра терапии и семейной медицины, Москва	Врачи общей врачебной практики (семейной медицины)	23.04–15.06	2 мес
Эндокринология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	02.04–27.04	1 мес
Терапия	РМАПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	23.04–22.05	1 мес
Ревматология	РМАПО, кафедра ревматологии, Москва	Ревматологи	03.04–30.04	1 мес
Аллергология и иммунология	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Аллергологи и иммунологи	02.04–28.04	1 мес
Эндокринология	РМАПО, кафедра эндокринологии и диабетологии, Москва	Эндокринологи	02.04–28.04	1 мес

ЛАБОРАТОРИИ НОРЕВА

Ф Р А Н Ц И Я

Новая гамма МАТИДИАН

для комбинированной и жирной кожи
с тенденцией к акне у взрослых женщин

Выводит токсины, матирует, увлажняет
и насыщает кожу кислородом.

МАТИДИАН Матирующий дневной уход, 40 мл

- увлажняет, обеспечивает коже идеальную матовость в течение всего дня
- увлажняет и выводит токсины
- является прекрасной базой для макияжа

МАТИДИАН Ночной детокс-уход, 50 мл

- оздоравливает кожу, борется с окислительным стрессом
- сужает поры, выравнивает кожу
- борется с факторами, провоцирующими излишнее выделение кожного сала

МАТИДИАН Оксигенирующая маска для лица, 30 мл

- эффективно выводит токсины из кожи, обеспечивая ей двойной приток кислорода
- абсорбирует излишки себума и регулирует салоотделение



noreva
LABORATOIRES

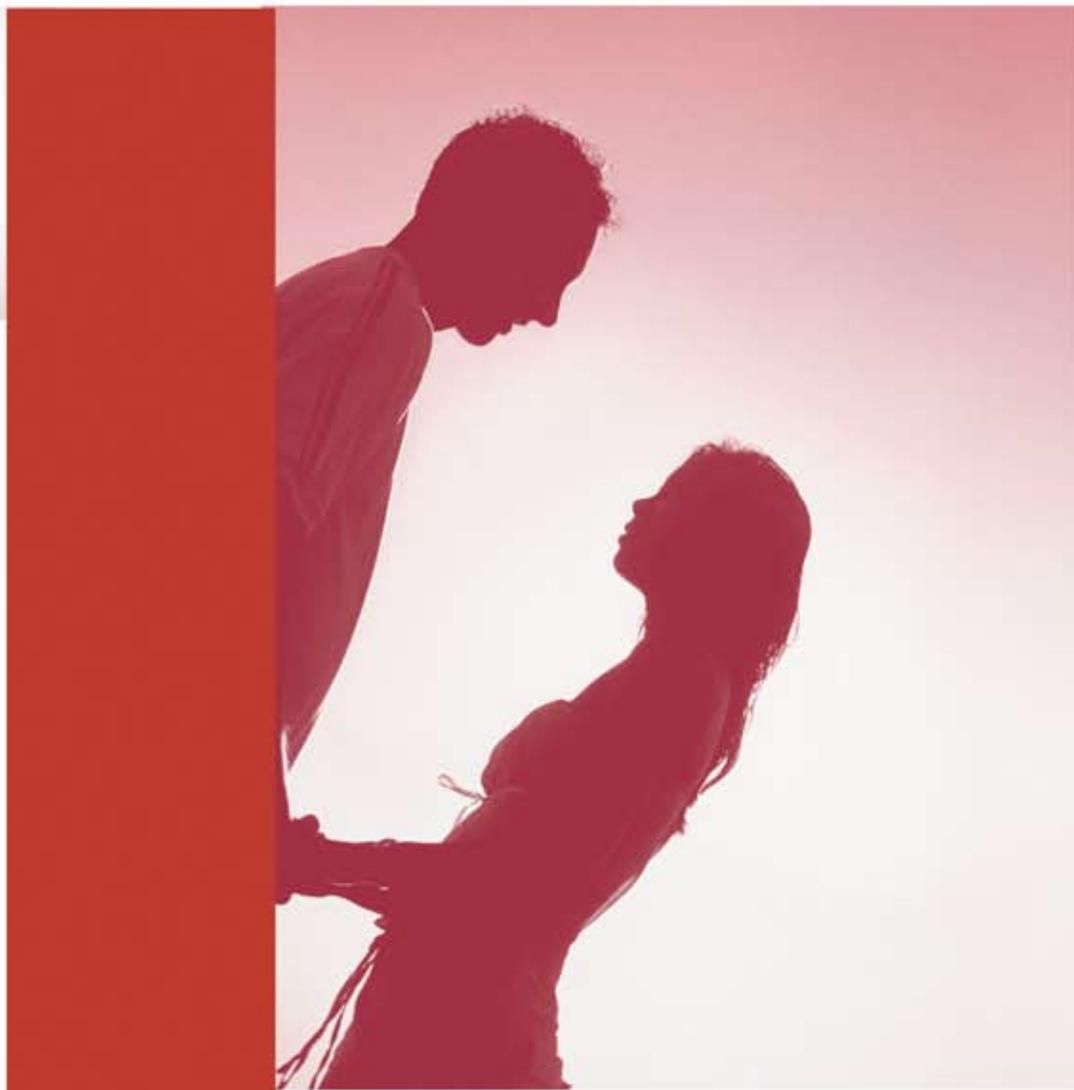
СПРАШИВАЙТЕ В АПТЕКАХ
Лаборатории Норева – Франция.
Официальный дистрибьютор в России: ООО «А-ФАРМ».
Тел.: (495) 721 36 65, www.afarm.ru

Сумамед®

азитромицин

таблетки 500 мг, 125 мг
капсулы 250 мг
порошок для приготовления суспензии
для приема внутрь 200 мг/5 мл, 100 мг/5 мл
лиофилизат для приготовления
раствора для инфузий 500 мг

...для безопасного будущего



*Инфекции,
передаваемые
половым
путем*

Международный стандарт
антибактериальной терапии

Реклама Регистрационные удостоверения: П № 015662/02; П № 015662/03; П № 015662/04; П № 011923/01.

ТЕВА

живи
полной
жизнью

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