

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 11 2012

Симпозиум**ГИНЕКОЛОГИЯ****Коллоквиум****ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

- Внутриматочная патология у женщин, прошедших первую попытку ЭКО
- Гиперпластические процессы эндометрия • Изжога и ГЭРБ у беременных
- Хронический эндометрит в аспекте результативности программ ЭКО • Первый опыт томосинтеза • Запор у беременных • Масталгия и мастопатия • Антифиброзирующая терапия при хроническом эндометрите
- Гипотиреоз у лиц пожилого возраста • Сочетанная патология остеохондроза позвоночника и сахарного диабета • Пиоглитазон • Тиазолидиндионы • Аменорея у девушек-подростков

Страничка педиатра

- Желчнокаменная болезнь у детей с ожирением и метаболическим синдромом • Эффективность топической терапии флурбипрофеном боли в горле у подростков

Актуальная тема

- Связь воспалительных заболеваний пародонта с сахарным диабетом • Терапия и профилактика вирусных инфекций
- Эфферентная хирургия крови • Пути сокращения расходов на лечение остеопороза • Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом

ISSN 1560-5175



9 771560 517000

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



2013

Январь

пн 7 14 21 28
вт 1 8 15 22 29
ср 2 9 16 23 30
чт 3 10 17 24 31
пт 4 11 18 25
сб 5 12 19 26
вс 6 13 20 27

• Педиатрия
• Уронефрология

Февраль

пн 4 11 18 25
вт 5 12 19 26
ср 6 13 20 27
чт 7 14 21 28
пт 1 8 15 22
сб 2 9 16 23
вс 3 10 17 24

• Кардиология
• Гастроэнтерология

Март

пн 4 11 18 25
вт 5 12 19 26
ср 6 13 20 27
чт 7 14 21 28
пт 1 8 15 22 29
сб 2 9 16 23 30
вс 3 10 17 24 31

• Эндокринология
• Гинекология

Апрель

пн 1 8 15 22 29
вт 2 9 16 23 30
ср 3 10 17 24
чт 4 11 18 25
пт 5 12 19 26
сб 6 13 20 27
вс 7 14 21 28

• Аллергология
• Ревматология

Май

пн 6 13 20 27
вт 7 14 21 28
ср 1 8 15 22 29
чт 2 9 16 23 30
пт 3 10 17 24 31
сб 4 11 18 25
вс 5 12 19 26

• Психоневрология
• Дерматовенерология

Июнь

пн 3 10 17 24
вт 4 11 18 25
ср 5 12 19 26
чт 6 13 20 27
пт 7 14 21 28
сб 1 8 15 22 29
вс 2 9 16 23 30

• Педиатрия
• Нутрициология

Июль

пн 1 8 15 22 29
вт 2 9 16 23 30
ср 3 10 17 24 31
чт 4 11 18 25
пт 5 12 19 26
сб 6 13 20 27
вс 7 14 21 28

Август

пн 5 12 19 26
вт 6 13 20 27
ср 7 14 21 28
чт 1 8 15 22 29
пт 2 9 16 23 30
сб 3 10 17 24 31
вс 4 11 18 25

• Гастроэнтерология
• Кардиология
• Ревматология

Сентябрь

пн 2 9 16 23 30
вт 3 10 17 24
ср 4 11 18 25
чт 5 12 19 26
пт 6 13 20 27
сб 7 14 21 28
вс 1 8 15 22 29

• Уронефрология
• Педиатрия

Октябрь

пн 7 14 21 28
вт 1 8 15 22 29
ср 2 9 16 23 30
чт 3 10 17 24 31
пт 4 11 18 25
сб 5 12 19 26
вс 6 13 20 27

• Бронхопульмонология
• ЛОР-заболевания
• Психоневрология

Ноябрь

пн 4 11 18 25
вт 5 12 19 26
ср 6 13 20 27
чт 7 14 21 28
пт 1 8 15 22 29
сб 2 9 16 23 30
вс 3 10 17 24

• Дерматовенерология
• Инфекции
• Вакцинопрофилактика

Декабрь

пн 2 9 16 23 30
вт 3 10 17 24 31
ср 4 11 18 25
чт 5 12 19 26
пт 6 13 20 27
сб 7 14 21 28
вс 1 8 15 22 29

• Гинекология
• Эндокринология



Мы Врачи.РФ

- видеолекции и презентации
- общение с коллегами
- последние статьи и исследования
- календарь событий

Присоединяйтесь!

18+

Реклама

www.myvrachi.ru



The Practitioner Лечащий Врач

№11/17.12.2012

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

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Елена Бахирева, Алена Балакина

Тел.: (499) 253-7273

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

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

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 11 раз в год.

Заказ № 1255

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 — FotoLia.com

**ПРЕЗИДЕНТ**

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина

Уважаемые читатели журнала «Лечащий Врач»!

Коллектив журнала поздравляет вас с наступающим Новым Годом!

Мы желаем провести этот волшебный праздник так, чтобы он запомнился, ведь в Новый Год сбываются все желания.

Счастья вам и вашим близким! Здоровья, душевного покоя, благополучия и стабильности!

*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

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 ФППОВ, 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/

Е. И. Краснова /Новосибирск/

Я. И. Левин /Москва/

М. А. Ливзан /Омск/

Е. Ю. Майчук /Москва/

Д. Ш. Мачарадзе /Москва/

С. Н. Мехтеев /С.-Петербург/

Ю. Г. Мухина /Москва/

Ч. Н. Мустафин /Москва/

А. М. Мкртумян /Москва/

С. В. Недогода /Волгоград/

Г. 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/

Ю. Л. Солдатский /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.

Декабрь 2012, № 11

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

Новости

Симпозиум



Коллоквиум



Страничка педиатра

Актуальная тема

- Внутриматочная патология у женщин, прошедших первую попытку экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов/** Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов 6
- Новая технология противорецидивной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста/** В. И. Краснопольский, Н. Д. Гаспарян, Л. С. Логутова, Е. Н. Карева, О. С. Горенкова, Д. А. Тихонова 12
- Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: актуальность использования альгинатов/** Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова 17
- Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения/** Е. Б. Рудакова, О. А. Лобода 22
- Первый опыт томосинтеза для повышения диагностической эффективности заболеваний молочной железы/** В. А. Солодкий, Н. И. Рожкова, М. Л. Мазо 25
- Эффективность препарата лактулозы в коррекции запора у беременных на фоне терапии прогестероном/** М. А. Визе-Хрипунова, Н. В. Вознесенская 28
- Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии/** В. П. Прилепская, А. В. Ледина 31
- Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение, роль антифиброзирующей терапии/** А. Л. Унанян, Ю. М. Коссович 35
- Под стекло/ В помощь практикующему врачу. 41**
- Особенности лечения гипотериоза у лиц пожилого возраста/** Э. Г. Гаспарян, Г. А. Осташко, А. А. Гаспарян, С. Е. Дымнова 42
- Повышение качества лечения больных с нейрососудистыми проявлениями как сочетанной патологии остеохондроза позвоночника и сахарного диабета/** А. В. Чебыкин 46
- Пиоглитазон в клинической практике — оценка эффективности и безопасности/** О. С. Огарева, А. В. Зилов 51
- Тиазолидиндионы: «герои нашего времени»/** Ан. А. Александров, С. С. Кухаренко, Н. Н. Ядрихинская, О. А. Шацкая, Е. Н. Дроздова 55
- Аменорея у девушек-подростков: причина, диагностика/** В. В. Смирнов, А. Г. Зубовская 61
- Особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей с ожирением и метаболическим синдромом/** Т. А. Бокова 66
- Эффективность топической терапии флурбипрофеном боли в горле у подростков/** Ю. Л. Солдатский, С. Н. Попова, Ю. В. Стрыгина 70
- Связь воспалительных заболеваний пародонта с сахарным диабетом/** С. Б. Улитовский. 74
- К вопросу о терапии и профилактике вирусных инфекций/** О. В. Рублева. . . 78
- Методы эфферентной хирургии крови и перспективы их применения в дерматологии (часть 1)/** Ю. Г. Халиулин, А. Г. Ольшанский, Я. М. Марголин. . . . 82
- Пути сокращения расходов на лечение остеопороза/** Е. Г. Зоткин, И. И. Зубкова, Ю. А. Сафонова, О. Г. Хурцилава 86
- Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус?/** В. М. Свистушкин, О. У. Стецюк, И. В. Андреева. . . 90

В Москве прошла шестая церемония вручения национальных стипендий L'OREAL — UNESCO

Стипендиатами программы российского конкурса «Для женщин в науке» L'OREAL — UNESCO в 2012 году стали:

1. Бабайлова Елена, г. Новосибирск, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (ИХБФМ СО РАН).
2. Грызлова Елена, г. Москва, Научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В.Скобельцына МГУ им. М.В.Ломоносова.
3. Комарова Татьяна, г. Москва, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского МГУ им. М.В.Ломоносова.
4. Нелюбина Юлия, г. Москва, Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН.
5. Осминкина Любовь, г. Москва, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова (физический факультет МГУ).
6. Ракитина Дарья, г. Москва, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова (биологический факультет, кафедра вирусологии).
7. Романенко Светлана, г. Новосибирск, Государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН.
8. Соколенко Анна, г. Санкт-Петербург, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздравсоцразвития России.
9. Шатилина Жанна, г. Иркутск, Научно-исследовательский институт биологии ФГБОУ ВПО «ИГУ».
10. Коваленко (Майничева) Екатерина, г. Новосибирск, ИНХ СО РАН — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт неорганической химии им. А.В.Николаева Сибирского отделения РАН.

Выбор стипендиатов осуществлялся авторитетным жюри под председательством профессора, проректора и заведующего кафедрой физики полимеров и кристаллов физического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова, академика, члена Президиума Российской академии наук, члена Европейской академии, лауреата Государственной премии РФ Алексея Ремовича Хохлова. Также с 2008 года в состав жюри входит профессор Санкт-Петербургского института макромолекулярных компонентов РАН Татьяна Максимовна Бирштейн, удостоенная в 2007 году международной Премии программы «Женщины в науке» в номинации «Европа» за выдающиеся научные исследования в области статистической физики полимеров и за активную преподавательскую деятельность на физическом факультете Санкт-Петербургского университета.

По условиям конкурса соискательницами стипендии могут стать женщины-ученые, кандидаты наук в возрасте до 35 лет, работающие в российских научных институтах и вузах по следующим дисциплинам: физика, химия, медицина и биология. Критериями выбора стипендиатов являются научная значимость кандидата, практическая польза

и осуществимость предложенного на рассмотрение жюри проекта, а также желание кандидата продолжать научную карьеру в России.

Ожидается масштабная эпидемия гриппа?

Всемирная Организация Здравоохранения произвела замену двух штаммов вируса гриппа, входящих в состав противогриппозных вакцин, предназначенных для стран Северного полушария. Это означает, что ожидается активизация штаммов вируса, которые в прошлых сезонах были неактивны, поэтому иммунитет к ним у населения серьезно ослаблен. В связи с этим эпидемия гриппа в этом году может быть особенно масштабной. Поэтому в преддверии простудного сезона особое значение приобретает проблема укрепления иммунитета, которой была посвящена пресс-конференция «Взаимосвязь иммунитета и микрофлоры человека».

Одной из основных причин ослабления защитных сил организма, как свидетельствуют исследования, являются изменения в количественном и качественном составе микрофлоры кишечника. Желудочно-кишечный тракт является важнейшим органом иммунной системы: приблизительно 60% иммунных клеток находятся в его слизистой оболочке, площадь которой у взрослого человека составляет около 200 м². Кишечник играет ключевую роль в формировании иммунного ответа как на белки, которые входят в состав продуктов питания, так и на патогенные микроорганизмы, которые ежедневно поступают в организм человека.

Для коррекции микрофлоры кишечника используются пробиотики — живые микроорганизмы, которые, согласно формулировке ВОЗ, при использовании в адекватном количестве оказывают положительное воздействие на здоровье.

«По сравнению с лекарственными препаратами, полученными путем химического синтеза, пробиотики имеют ряд существенных преимуществ, — отметил Успенский Ю.П., доктор медицинских наук, полковник медицинской службы, профессор, руководитель курса гастроэнтерологии СПбГМУ им. академика И.П.Павлова. — Они отличаются высоким профилем безопасности, практически полным отсутствием побочных реакций, не вступают в нежелательное взаимодействие с другими одновременно применяемыми средствами и при длительном применении не вызывают развитие «феномена ускользания рецепторов», поэтому не требуют периодической коррекции режимов приема и доз».

Эффективность пробиотиков напрямую связана с количеством штаммов, входящих в их состав: чем их больше, тем эффективность препарата выше. Это наглядно видно на примере инновационных пробиотических комплексов Риофлора Иммуно и Риофлора Баланс, которые способствуют укреплению иммунитета, снижению риска развития простуды и гриппа, увеличению адаптационных возможностей при стрессе.

Оформи подписку и получи бонус- СКИДКУ 20%
на все товары в интернет-магазине медицинской одежды

MedicalService*

Чтобы принять участие в акции
оплатите квитанцию любым удобным
вам способом:

- в банке;
- по почте;
- через электронную систему платежей.

Пришлите заявку на получение скидки
по e-mail: esergeeva@osp.ru

Сроки проведения акции:
с 1 ноября 2012 г. по 1 февраля 2013 г.

* Партнер акции MedicalService
Адрес интернет-магазина:
<http://www.medicalserviceplus.ru>



Извещение

ЗАО «Издательство «Открытые системы»
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ11
(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

Квитанция
Кассир

ЗАО «Издательство «Открытые системы» *Форма № ПД-4*
ИНН 7706128372
(получатель платежа)
р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО "Сбербанк Россия"
к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва
(наименование банка, другие банковские реквизиты)
Оплата годовой подписки ЛВ11
(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)
Сумма платежа 1210 руб. 00 коп.
Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г.
С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка,
ознакомлен и согласен
Подпись плательщика _____

Внутриматочная патология у женщин, прошедших первую попытку экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов

Е. Б. Рудакова*, доктор медицинских наук, профессор

П. В. Давыдов**

В. В. Давыдов***

*ГУЗ Московский областной перинатальный центр, Балашиха

**ГБОУ ВПО ОмГМА,

***МСЦМ «Евромед», Омск

Ключевые слова: бесплодие, внутриматочная патология, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, аденомиоз, хронический эндометрит, синехии полости матки, гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, субмукозная миома матки.

Среди супружеских пар детородного возраста частота бесплодия в разных регионах России колеблется от 8% до 19% [1, 2]. Проблема бесплодия приобретает не только медицинское, но и социально-демографическое значение. В связи с этим к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) проявляют повышенный интерес не только в России, но и за рубежом.

Повышение эффективности методов ВРТ является одной из важнейших задач современной медицины, решаемой в рамках национального проекта по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи «Здоровье».

Эффективность результатов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) во многом зависит от функционально полноценного эмбриона на стадии бластоцисты, а также наличия внутриматочной патологии [3, 4]. Правильно функционирующий эндометрий необходим не только для имплантации, являющейся наиболее незащищенным этапом программ ВРТ, но и для вынашивания беременности. В разви-

тии неполноценной имплантации или ее отсутствии имеет значение сочетание различных неблагоприятных факторов. Одними из главных причин неполноценной или неудачной имплантации являются поврежденная структура и нарушенная функция эндометрия, которая может иметь две формы: анатомические изменения полости матки и микронарушения в эндометрии. В 54% случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изменениями в матке, при этом нарушения функции эндометрия диагностируются у 41% женщин [5]. Поэтому важным при обследовании пациенток с бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности является оценка полости матки и эндометрия [6, 7].

Эндометрий представляет собой абсолютно гормонально зависимую ткань как на уровне функционального, так и базального слоев. Нормальное развитие эндометрия и его циклические изменения зависят не только от секреции эстрогенов и прогестерона, но и от экспрессии рецепторов к ним. Комплексная дифференцированная подготовка эндометрия с учетом экспрессии рецепторов позволяет повысить эффективность лечения бесплодия методами ВРТ [5, 8, 9]. Наличие признаков хронического эндометри-

та (ХЭ) сопровождается снижением экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов [9].

У женщин с бесплодием ХЭ диагностируется в среднем в 10% случаев, у женщин с ХЭ бесплодие встречается в 60% случаев, из которых в 25% — первичное, 36% — вторичное [10].

Женщины, имеющие неудачи по программе ВРТ, в анамнезе должны обязательно обследоваться для исключения ХЭ. Однако парадокс состоит в том, что при использовании «золотого стандарта» для постановки диагноза «хронический эндометрит» — гистологического исследования — необходимо провести инвазивную внутриматочную процедуру, которая сама является фактором риска развития эндометрита. С высокой долей вероятности диагноз «хронический эндометрит» можно поставить и без использования инвазивных процедур [11, 12].

По данным литературных источников, второе место в структуре внутриматочной патологии у женщин, проходящих программы ВРТ, занимают гиперпластические процессы эндометрия [6], которые могут достигать до 55% случаев [13]. Решающим методом диагностики гиперпластических процессов эндометрия является гистологическое изучение полного его соскоба, позволяющее опреде-

литель характер морфоструктурных изменений. В доклинической диагностике гиперпластических процессов приоритет среди неинвазивных методов диагностики принадлежит УЗИ. Для дифференциальной диагностики полипов эндометрия от миомы матки или гиперплазии эндометрия возможно применение контрастной сонографии [14]. Лечение гиперпластических процессов эндометрия обязательно включает лечебно-диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки с последующей гормонотерапией. Консервативные методы лечения гиперплазии эндометрия включают прогестины, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), антигонадотропные препараты, агонисты гонадолиберина. Чаще во всем мире используются прогестины и прогестинсодержащие препараты. Но введение прогестинов в виде монотерапии в длительном режиме сопровождается сиюминутными и долговременными побочными эффектами, снижающими переносимость терапии. Улучшения переносимости прогестагенов можно добиться добавлением низких доз эстрогенов в составе комбинированных эстроген-гестагенных препаратов. Одним из вариантов выбора эстроген-гестагенных препаратов являются КОК, которые могут назначаться сексуально активным пациентам репродуктивного возраста при отсутствии клеточной атипии по результатам морфологического исследования эндометрия. Выбор КОК по характеристикам прогестина, в него входящего, обычно проводится между препаратами, содержащими прогестин третьего поколения, а именно: гестоден (Линдинет-20), дезогестрел (Новинет), норгестимат (Силест) [1]. Среди них одним из перспективных можно считать современный КОК Линдинет (содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 75 мкг гестодена) благодаря его высокой эффективности, а также минимальному биохимическому, метаболическому и иммунологическому воздействию на организм. Благодаря улучшенным свойствам гестодена, а также минимальной дозе этинилэстрадиола, Линдинет не оказывает клинически значимого влияния на метаболизм, характеризуется хорошей переносимостью и высокой безопасностью при длительном применении. Линдинет как препарат, содержащий прогестин III поколения, помимо всех благоприятных непротивопоказательных свойств,

присущих современным КОК, характеризуется высокой контрацептивной надежностью, хорошим контролем менструального цикла, низкой частотой побочных эффектов.

Следующей внутриматочной патологией по частоте встречаемости у женщин с бесплодием является аденомиоз. У фертильных женщин эндометриоз диагностируется в 6–7% случаев. А у женщин, страдающих бесплодием, этот показатель колеблется от 20% до 48% [15]. В структуре генитального эндометриоза наиболее часто встречается аденомиоз. Бесплодие при эндометриозе обусловлено: нарушением транспортной функции маточных труб; нарушением функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус–гипофиз–яичники; развитием аутоиммунной реакции; перитонеальным фактором; нарушением половой функции [16]. По данным некоторых исследователей, у женщин, вступающих в программы ЭКО и ПЭ, среди внутриматочной патологии аденомиоз может даже занимать второе место и быть выявленным в 44% случаев [13]. Лучшим методом диагностики внутреннего эндометриоза на сегодняшний день является контрастная гистеросальпингосонография (КГССГ). По данным Е.М. Долговой, чувствительность КГССГ с целью выявления эндометриоза тела матки составляет 93,7%, специфичность — 83,9%, диагностическая точность — 91,6% [14]. Лечение данной патологии зависит от степени распространенности процесса, т. е. от стадии заболевания. При аденомиозе 1–2 стадий допустимо назначение монофазных КОК, содержащих прогестин III поколения (Линдинет, Новинет, Силест, Силует). При аденомиозе 3-й и 4-й стадии, а также при эндометриозных кистах проводятся лапароскопическое удаление очагов и кист, разделение спаек, восстановление проходимости маточных труб. Терапию целесообразно проводить агонистами гонадотропинрилизинг-гормонов (Гн-РГ) (Бусерилин-депо 3,75 мг, Диферелин 3,75 мг) или антигонадотропными препаратами (даназол, Неместран).

Методы ВРТ могут однозначно повысить частоту наступления беременности у женщин с эндометриозом, хотя их результативность несколько ниже, чем в группе женщин с трубным фактором [17].

Не так часто встречающейся, но не менее серьезной патологией

является субмукозная и интрамуральная с центрипетальным ростом узлов миомы матки. По данным зарубежных исследователей, частота имплантации после ЭКО у больных с миомой матки равна 22,1%, а частота невынашивания — 36% [18]. Доказано, что при проведении ЭКО и ПЭ отмечается снижение индекса частоты наступления беременности на каждый перенос эмбриона до 27% у больных с субмукозной или интрамуральной миомой матки, причем большее значение имеет не размер узлов, а их число и расположение [19, 20]. Наличие субмукозной или интрамуральной миомы является постоянным раздражающим фактором, что приводит к нарушению сократительной активности миометрия. Также миома может деформировать полость матки, что затрудняет проходимость сперматозоидов и яйцеклетки [21]. При наступлении беременности на фоне субмукозных миоматозных узлов отмечается повышенный риск спонтанного аборта [22].

Первое место в диагностике миомы матки занимает УЗИ [23]. Применение цветного доплеровского картирования для исследования показателей внутриопухолевого кровотока позволяет исключить озлокачествление миометрия [24]. При подозрении на субмукозное расположение миоматозного узла применяется гистероскопия, но она является инвазивным и травматичным методом исследования. Для определения типа субмукозного узла возможно использовать КГССГ, имеющую достаточную диагностическую точность выявления внутриматочной патологии до 96% [14]. Для лечения миомы матки субмукозной локализации используют трансцервикальную миомэктомию. Возможность проведения трансцервикальной миомэктомии зависит от величины узла и от его формы. Удаление субмукозных узлов 0-го и 1-го типа возможно без предварительной предоперационной подготовки агонистами гонадолиберина. Для удаления подслизистых узлов 2-го типа с выраженным интерстициальным компонентом и размерами свыше 5 см в диаметре необходимо проведение предоперационной подготовки агонистами Гн-РГ не менее трех месяцев.

В качестве профилактики рецидивов после миомэктомии и лечения маленьких миоматозных узлов используют двухэтапную схему.

На первом (регрессионном) этапе эффективно используют агонисты

Таблица 1

Влияние возраста и стажа бесплодия на эффективность программ ЭКО и ПЭ

Показатели	Всего (абс./%)	Положительные результаты (абс./%)
Длительность бесплодия до 5 лет	61 (39%)	31 (50,1%)
От 5 до 10	78 (50%)	32 (41%)
Больше 10 лет	17 (10,9%)	6 (35,3%)
Возраст до 30 лет включительно	68 (43,6%)	33 (48,5%)
Возраст от 31 года до 35 лет включительно	58 (37,1%)	26 (44,8%)
Более 35 лет	30 (19,23%)	10 (33,3%)

Таблица 2

Влияние внутриматочной патологии на результаты ЭКО и ПЭ

Показатели	Всего (абс./%)	Положительные попытки ЭКО (абс./%)
Нет внутриматочной патологии	45 (28%)	22 (48,9%)
Есть внутриматочная патология	112 (71,2%)	46 (41,01%)

Гн-РГ, продолжительность лечения 3–4 месяца, либо антигестагенные препараты курсом лечения 3–6 месяцев.

На втором (стабилизирующем) этапе используют микро- или низкодозированные КОК с гестагенным компонентом третьего поколения, о которых указывалось выше (например, Линдинет), по контрацептивной схеме или в пролонгированном режиме.

Значительных усилий также требует тактика ведения беременности уже после ЭКО и ПЭ. К этому процессу необходим дифференцированный подход, так как течение индуцированных беременностей дает высокую частоту осложнений и репродуктивных потерь. По данным большинства исследователей, от 30% до 70% беременностей после циклов ВРТ протекают с угрозой прерывания, а частота самопроизвольных выкидышей в первом триместре достигает 21% [25–27].

Таким образом, прогресс в поиске стратегий, позволяющих уменьшить число неудач в лечении бесплодия методами ВРТ, может быть достигнут не только на этапе переноса эмбрионов в матку и их имплантации, но и оптимизации тактики ведения беременности после ЭКО и ПЭ.

Повысить результативность ВРТ, по нашему мнению, также позволит изучение дополнительных методов диагностики внутриматочной патологии и внедрение их в практику. Поэтому целью нашего исследования стал анализ структуры внутриматочной патологии и у женщин, вступающих в программы ЭКО и ПЭ, а также сравнение их результатов в зависимости от патологии.

Объект исследования: 156 супружеских пар, страдающих бесплодием.

Материалом исследования послужили 156 супружеских пар, впервые принимающих участие в программах ВРТ в Омском центре репродуктивной медицины (ОЦРМ) за период 2010 г.

Все женщины ранее безуспешно лечились от бесплодия. Диагноз и оценка их состояния были обусловлены данными анамнеза и результатами общеклинического, ультразвукового и гормонального исследований. Состояние эндометрия у женщин оценивали с помощью УЗИ и доплерометрии сосудов эндометрия, КГССГ, гистероскопии и гистологического исследования соскоба слизистой оболочки матки.

Результаты и обсуждение

Возраст женщин колебался от 22 до 40 лет и в среднем составил 31 ± 2 года. Первичное бесплодие наблюдалось у 89 (57%) пациенток, вторичное — у 67 (42,3%). Продолжительность бесплодия составляла от 1 года до 20 лет. Пациенток с продолжительностью бесплодия до 5 лет — 61 (39%), от 5 до 10 лет — 78 (50%) и более 10 лет — 17 (10,9%).

Шансы очень сильно зависят как от возраста пациентки, так и от стажа бесплодия. В табл. 1 заметно, как снижается процент наступления беременности с помощью процедуры экстракорпорального оплодотворения по мере увеличения возраста женщин и стажа бесплодия. У пациенток моложе 35 лет эта процедура намного чаще заканчивается беременностью и родами, причем эти показатели достаточно стабильны. Что же касает-

ся женщин после 35 лет, то чем старше пациентка, тем ниже эффективность ЭКО и ПЭ. То же мы можем сказать и об обратной зависимости между стажем бесплодия и эффективностью программ ЭКО и ПЭ. Это наглядно видно на рис. 1.

В исследуемой группе пациенток внутриматочная патология встречалась в 112 (71%) случаях, из которых у 46 (41,01%) женщин положительные попытки ЭКО и ПЭ. Эффективность методов ВРТ у пациенток из той же группы без внутриматочной патологии на 8% выше и составляет 22 случая из 45 (табл. 2).

Для оценки дихотомических данных были использованы критерии шансов. Показатель «абсолютный риск» в группе женщин с патологией в полости матки составил 0,7, в группе женщин без патологии матки — 1,0. Разница рисков (risk difference) — 1,41. ДИ (95% доверительный интервал) — $0,5 \text{ OR} \pm \text{SE}$ = от 0,9 до 1,9. Выявленная внутриматочная патология показала, что шансы наступления беременности в программах ЭКО у женщин без патологии полости матки в среднем в 1,4 раза выше по сравнению с пациентками, у которых внутриматочная патология выявлена.

Частота встречаемости внутриматочной патологии в зависимости от возраста пациенток распределялась следующим образом. У женщин, вступивших в программы ЭКО и ПЭ до 31 года, частота выявления внутриматочной патологии доходит до 67%, а результативность программ у женщин без внутриматочной патологии в этой группе, как видно из табл. 3, почти на 10% выше. В возрастной группе от 31 до 35 лет частота встречаемости внутриматочной патологии снижается до 58%, а результативность программ у женщин с внутриматочной патологией и без нее практически одинакова — 44% и 45,8% соответственно. В возрастной группе более 36 лет частота встречаемости внутриматочной патологии более 90%. Можно предположить, что влияние внутриматочной патологии на репродуктивную функцию женщин до 30 лет большее, чем на женщин старшего возраста. Показатель «абсолютный риск» в группе женщин до 30 лет с внутриматочной патологией составил 1,2, в группе женщин до 30 лет без внутриматочной патологии — 0,84. Разница рисков (risk difference) — 1,42. Показатель «абсолютный риск» в группе женщин от 30 до 35 лет с внутри-

Таблица 3

Наличие внутриматочной патологии в зависимости от возраста

Возраст	Всего пациенток (абс.)	Отсутствие внутриматочной патологии (абс.)	Положительные попытки ЭКО и ПЗ (абс./%) при отсутствии внутриматочной патологии	Наличие внутриматочной патологии (абс.)	Положительные попытки ЭКО и ПЗ (абс./%) при наличии внутриматочной патологии
До 30 лет включительно	68	22	12 (54,5%)	46	21 (45%)
От 31 до 35 лет	58	24	11 (45,8%)	34	15 (44%)
Более 36 лет	30	2	0	28	10 (35%)

маточной патологией составил 0,84, в группе женщин от 30 до 35 лет без внутриматочной патологии — 0,79. Разница рисков (risk difference) — 1,07. Т.е. у женщин до 30 при выявленной внутриматочной патологии шанс получить неудачу в цикле ЭКО и ПЗ на 1,4 раза выше, чем у пациенток без внутриматочной патологии. У пациенток старше 30 лет таких связей не прослеживается.

ХЭ занимает первое место в структуре внутриматочной патологии исследуемой группы и обнаружен у 86 пациенток (77,5% от всех случаев внутриматочной патологии) (табл. 4). Частота встречаемости ХЭ у женщин с вторичным бесплодием выше, чем с первичным, и составляет 62 пациентки (68,1% от всех женщин со вторичным бесплодием) против 66 (55,9%) пациенток с первичным бесплодием, но эта разница при статистическом исследовании с помощью четырехпольной таблицы 2x2 дала невысокую статистическую значимость — $p = 0,38$. Женщины, имеющие из внутриматочной патологии только ХЭ, составили 42 (37,8%). Синехии в полости матки встречались у женщин только с верифицированным ХЭ, а именно у 8 пациенток. У пациенток с морфологически подтвержденным ХЭ, т.е. у 34 (40%), при микробиологическом исследовании содержимого полости матки были выявлены возбудители инфекционного процесса, представленные в табл. 5.

Результаты ЭКО в первом цикле у женщин с морфологически верифицированным ХЭ были положительны в 45% случаев. У пациенток с наличием патогенной микрофлоры в полости матки положительным результатом в первом цикле закончились 12 из 34 программ ЭКО, а у женщин с невыявленной патогенной микрофлорой 27 из 52. Показатель «абсолютный риск» в группе женщин с патогенной микрофлорой в полости матки составил 0,55, в группе женщин без патогенной микрофлоры — 1,08. Разница рисков (risk difference) — 1,98. ДИ (95% доверительный интервал) — 0,8 OR ±

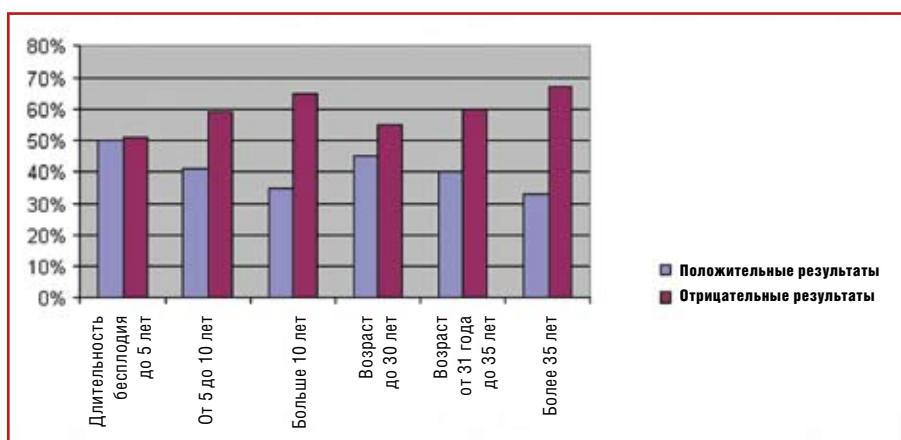


Рис. 1. Влияние возраста и стажа бесплодия на эффективность программ ЭКО и ПЗ

SE = от 1,18 до 2,78. Шансы наступления беременности в ЭКО у женщин без выявленного инфекционного агента в полости матки при морфологически верифицированном эндометрите повышаются в среднем в 1,98 раза по сравнению с пациентками, у которых патогенная микрофлора выявлена.

Аномалии развития матки выявлены у 8 пациенток: 2 случая двурогой матки, 2 гипоплазии, 4 седловидных матки (рис. 2). Субмукозная миома матки встречалась в 6 случаях, из которых только у одной пациент-

ки в первой программе ЭКО наступила беременность. Полипы эндометрия выявлены при обследовании у 30 женщин, из них 20 железистых, 4 фиброзных и 6 железисто-фиброзных. Еще у 13 пациенток полипы эндометрия были обнаружены и пролечены до обращения в ОЦРМ. Из всех пациенток с когда-либо выявленными полипами эндометрия 32 с первичным бесплодием и 11 с вторичным. При сравнении этих 2 групп с помощью четырехпольной таблицы 2x2 (Хи-квадрат = 7,02) выявлены достоверные различия

Таблица 4

Структура внутриматочной патологии

Встречающаяся внутриматочная патология	Количество случаев (процентное число от всей внутриматочной патологии) (абс./%)
Только хронический эндометрит	42 (37,8%)
Аномалия развития матки	8 (7,2%)
Хронический эндометрит	86 (77,5%)
Синехии	8 (7,2%)
Субмукозная миома матки при обследовании	6 (5,4%)
Полип эндометрия в анамнезе или обследовании	43 (38,7%)
При обследовании	30 (27,0%)
• Железистый	20 (28%)
• Фиброзный	4 (3,6%)
• Железисто-фиброзный	6 (5,4%)
Гиперплазия эндометрия	16 (14,4%)
• При обследовании железистая	13 (11,7%)
• При обследовании железисто-кистозная	3 (2,7%)
Аденомиоз	27 (23,4%)

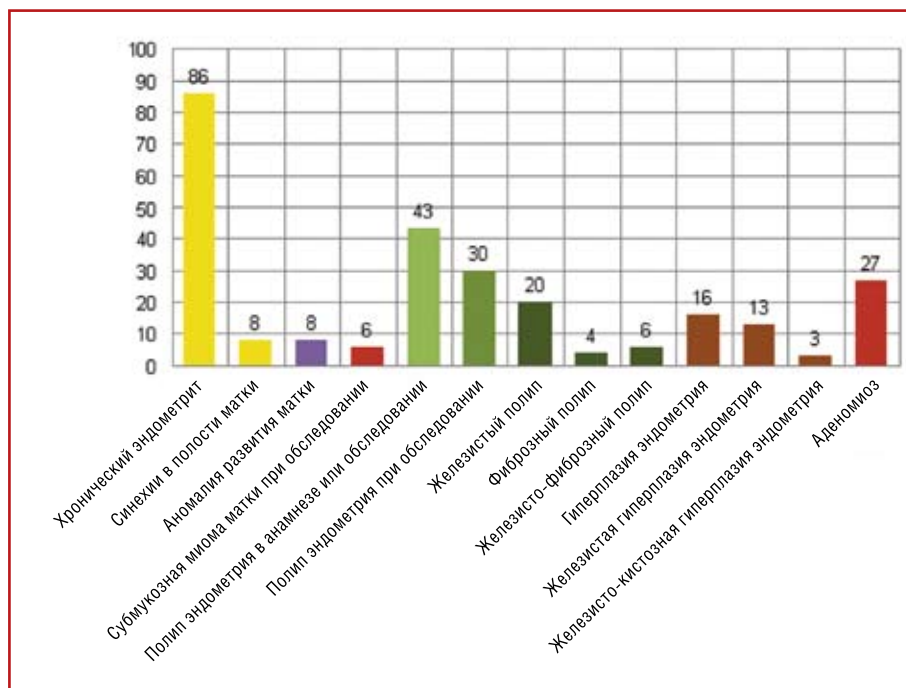


Рис. 2. Структура внутриматочной патологии (абс.)

Таблица 5

Инфекционные агенты, выявленные у пациенток с хроническим эндометритом

Инфекционный агент	Всего (абс./%)
Инфекционный агент в полости матки не обнаружен	52 (60%)
Инфекционный агент в полости матки обнаружен	34 (40%)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	4
<i>Ureaplasma parvum</i>	10
<i>Staphylococcus</i>	13
<i>Enterococcus faecalis</i>	5
<i>Escherichia coli</i>	6
<i>Candida albicans</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Mycoplasma hominis</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1

($p = 0,008$), которые свидетельствуют о более высокой встречаемости полипов эндометрия у женщин с первичным бесплодием. Гиперплазия эндометрия при обследовании выявлена у 16 пациенток, из которых 13 женщин с железистой гиперплазией и 4 с железисто-кистозной. Статистические различия между встречаемостью первичного и вторичного бесплодия по этой патологии сомнительные ($p = 0,09$), но не могут быть исключены. Эндометриоз выявлен у 43 (38%) пациенток, из которых 27 с аденомиозом. Различия по частоте встречаемости аденомиоза между вторичным и первичным бесплодием статистически незначимы. Из 27 пациенток с аденомиозом 12 женщин получили беременность в первом цикле

ЭКО (44%). Из 27 пациенток с аденомиозом 19 были с верифицированным ХЭ. Из этих женщин с сочетанной патологией 8 получили беременность в первом цикле (отношение шансов — 1,27), т. е. при сочетанной патологии положительный исход в 1,27 раза менее вероятен. Из 16 случаев с морфологически верифицированной гиперплазией эндометрия 10 сочеталось с ХЭ, из которых 3 цикла закончились беременностью.

Выводы. Возраст пациенток является одним из определяющих факторов в успехе ЭКО и ПЭ [3, 28]. В возрастной группе до 30 лет внутриматочная патология является одним из определяющих факторов бесплодия, после 31 года такое влияние в нашем исследовании не прослеживалось.

Первое место в структуре внутриматочной патологии занимает ХЭ, который преобладает у женщин с вторичным бесплодием. Полученные результаты микробиологического исследования биоптатов эндометрия показали, что персистенция микроорганизмов в эндометрии при ХЭ встречается лишь у 40% больных. Причем эффективность ЭКО в первом цикле у пациенток без персистенции микроорганизмов в эндометрии почти в 2 раза выше. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиологическое исследование эндометрия является важным диагностическим компонентом, результаты которого влияют на эффективность ВРТ. У женщин с первичным бесплодием преобладают гиперпластические процессы, а именно: полип эндометрия и гиперплазия эндометрия. Шансы наступления беременности в программах ЭКО у женщин без патологии полости матки в среднем в 1,4 раза выше по сравнению с пациентками, у которых патология матки выявлена. Причем сочетания внутриматочной патологии, такие как аденомиоз и ХЭ, полипы эндометрия и гиперплазия, еще больше уменьшают шансы наступления беременности в программах.

Таким образом, результаты ЭКО зависят от многих факторов. Одними из основных являются состояние эндометрия, наличие внутриматочной патологии и возраст женщины. ■

Литература

- Кулаков В. И., Манухин И. Б., Савельева Г. М. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 890–897.
- Кулаков В. И. Репродуктивное здоровье населения России // Consilium medicum. 2007. № 2. С. 26.
- Бурлеев В. А., Кузмичев Л. Н., Щетинина Н. С. и др. Состояние молекулярного имплантационного окна: роль в исходах ЭКО (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2009. № 6. С. 24–27.
- Светлаков А. В., Яманова М. В., Егорова А. Б., Михуткина С. В. Молекулярно-биологические аспекты имплантации у человека и животных // Проблемы репродукции. 2002. № 2. С. 16–28.
- Корнеева И. Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 48 с.
- Здановский В. М., Буравченко Н. В. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток

- с патологией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 4. С. 39–42.
7. Шестакова И. Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности // Гинекология. 2009. № 4. С. 55–57.
8. Бессмертная В. С., Самойлов М. В., Бабиченко И. И., Серебренникова К. Г., Мусаева М. Г. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2007. № 2. С. 48–52.
9. Кострова Е. В. Рецепторный статус эндометрия у женщин с различными формами бесплодия: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007. 23 с.
10. Кулаков Л. Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. Кулакова В. И., Леонова Б. В., Кузмичева Л. Н. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 592 с.
11. Рудакова Е. Б., Бесман И. В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности // Лечащий Врач. 2010. № 3. С. 46–49.
12. Рудакова Е. Б., Лузин А. А., Богданова О. Н. Хронический эндомиометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения // Лечащий Врач. 2008. № 10. С. 6–10.
13. Копылова Т. П. Гистероскопия как этап подготовки к программе ЭКО: необходимость и целесообразность // Репродуктивная медицина: научно-практический журнал Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины. 2011 № 1. С. 19–21.
14. Долгова Е. М. Способы контрастного ультразвукового исследования репродуктивной системы женщины // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клин. медицина. 2009. Т. 7. Вып. 2. С. 26–33.
15. Кулакова В. И., Леонова Б. В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 782 с.
16. Унянян А. Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. 2010. № 3. С. 6–11.
17. Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization // Fertil Steril. 2002; 77: 1148–1155.
18. Farhi J. Effects of uterine leiomyomata on the results of in vitro fertilization treatment // Hum Reprod. 1995; 10: 2576–2578.4.
19. Краснопольская К. В., Сичинава Л. Г., Калугина А. С. Использование ЭКО и ПЭ у больных миомой матки небольших размеров // Акушерство и гинекология. 2000. № 1. С. 56–58.
20. Stovall D. W., Parrish S. B. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles // Hum Reprod. 1997; 13: 192–197.
21. Петракова С. А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с лейомиомой матки // Рос. вестн. акушерства и гинекологии. 2009. Т. 9. № 1. С. 30–35.
22. Berek Jonathan S. Novak's Gynecology. New York, 1996; 359–361.
23. Адамьян Л. В., Ткаченко Э. П. Современные аспекты лечения миомы матки // Медицинская кафедра. М., 2003. № 4 (8). С. 110–118.
24. Семенов Н. С. Возможности эхографии, ЦДК и доплерометрии в диагностике миомы матки и оценке восстановления репродуктивной системы при консервативной миомэктомии: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2000. 21 с.
25. Гиптова В. В., Сидельникова В. М. Особенности ведения беременности, наступившей после ЭКО и осложнившейся кровотечением в I триместре // Проблемы репродукции. 2008. № 4. С. 39–43.
26. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.
27. Стрельченко М. Б. Особенности течения беременности после ЭКО и ПЭ: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 22 с.
28. Коваленко Л. В., Бондарева Е. В., Корнеева Е. В., Шишанок О. Ю., Белоцерковцева Л. Д. Влияние возраста пациенток на частоту биологических потерь в программах ЭКО: опыт работы // Проблемы репродукции. 2008. № 3. С. 53–56.

ШИРОКИЙ ВЫБОР КОНТРАЦЕПТИВНЫХ СРЕДСТВ: от экстренной до плановой контрацепции

Линдинет 20

- Содержит минимальную дозу гормонов
- Комфортен при длительном применении



Линдинет 30

- Плановая контрацепция с 30 мкг этинилэстрадиола
- Контроль менструального цикла
- Лечебное воздействие на эндометрий



Регулон

- Восстановление гормонального фона после аборта и гинекологических операций



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама



Новая технология противорецидивной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста

В. И. Краснопольский*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

Н. Д. Гаспарян*, доктор медицинских наук, профессор

Л. С. Логутова*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Н. Карева**, доктор медицинских наук, профессор

О. С. Горенкова*, кандидат медицинских наук

Д. А. Тихонов**

**ГБУЗ Московской области МОНИИАГ,*

***ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва*

Ключевые слова: новая медицинская технология, персонализированная медицина, женщины, поздний репродуктивный возраст, гиперпластические процессы эндометрия, рецидивирующее течение, гормональная терапия, гестагены, специфическое связывание рецепторов, индивидуальная чувствительность эндометрия.

Проблема лечения женщин с гиперпластическими процессами в эндометрии (ГПЭ) в течение многих десятилетий остается актуальной, так как они имеют важное медико-биологическое и социально-экономическое значение, являясь

наиболее частой причиной маточных кровотечений в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах. Несмотря на широкое распространение данной патологии, существующие методы консервативной терапии недостаточно эффективны [1]. Неослабевающий интерес к данной проблеме определяется склонностью гиперплазии эндометрия к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, пато-

гномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики. Гиперплазия эндометрия относится к числу пролиферативных процессов, которые при длительном течении без лечения могут служить фоном для развития злокачественных поражений слизистой оболочки матки. Согласно данным клинической статистики, в текущем десятилетии наблюдается прогрессивное увеличение частоты рака тела матки, который занимает

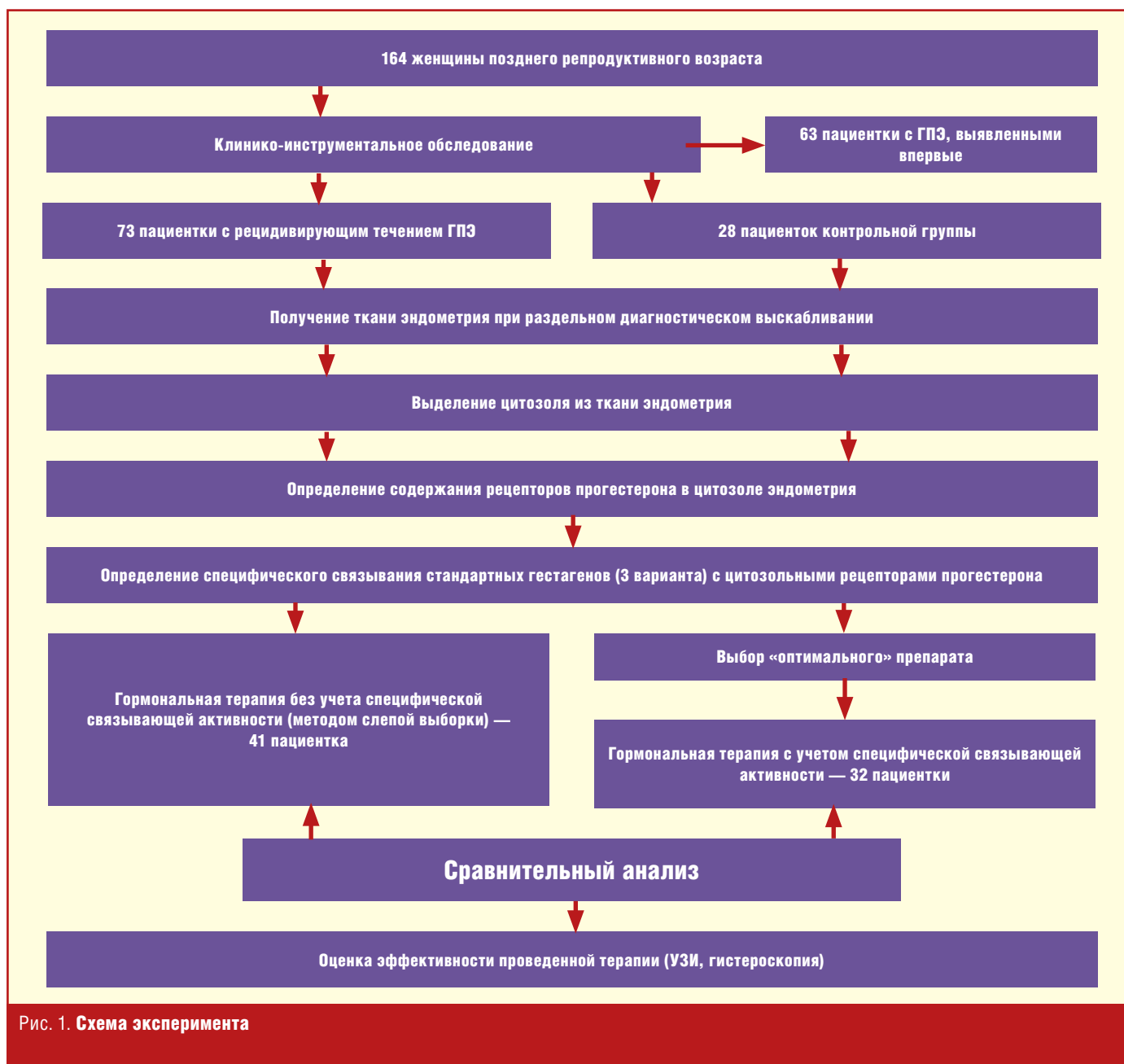


Рис. 1. Схема эксперимента

4-е место среди других форм злокачественных новообразований у женщин. По мнению некоторых авторов, гиперплазией эндометрия страдают до 50% женщин позднего репродуктивного возраста, а среди всех пациенток с полипами эндометрия 85% наблюдений приходится на поздний репродуктивный возраст. Возникновение инвазивного рака тела матки у больных с рецидивирующей формой ГПЭ отмечено в 20–30% случаев [2, 3].

Патогенез ГПЭ характеризуется сложным взаимодействием общих системных процессов и локальных изменений в эндометрии. В свете современных концепций в основе развития ГПЭ лежит гормональный дисбаланс, который выражается абсолютной или

относительной гиперэстрогемией [4–6]. Эндометрий является самой чувствительной тканью-мишенью половых гормонов. Исследования последних лет показали, что ведущую роль в развитии ГПЭ играет чувствительность слизистой оболочки матки к стероидным гормонам [2, 7–9]. Для противорецидивной терапии ГПЭ применяют гормональные препараты, состав и дозу которых выбирают в зависимости от результатов гистологического исследования соскоба эндометрия, сочетанных гинекологических и соматических заболеваний, возраста женщины и индивидуальной переносимости препарата. В практическом здравоохранении у пациенток позднего репродуктивного возраста

наиболее часто используются синтетические гестагены. Однако, по литературным данным, отсутствие эффекта от гестагенотерапии при ГПЭ варьирует от 25,9% до 78,0% [6, 10].

Резервом повышения эффективности терапии ГПЭ является индивидуальный выбор препаратов. Для осуществления персонализированного подбора гормональной терапии мы предложили использовать силу связывания препарата с рецепторами прогестерона из ткани эндометрия конкретной пациентки. Данное предположение основано на тезисе, что сила связывания лиганда с рецептором определяет эффект от лечения, то есть чем выше связывание гестагенов с прогестерон-связывающими



участками, тем лучший эффект ожидается от лечения.

С целью проверки данной гипотезы на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В.Сергеева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова совместно с МОНИИАГ было проведено исследование специфического связывания рецепторов прогестерона с синтетическими гестагенами у женщин позднего репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия. Проведенные в отделении гинекологической эндокринологии исследования показали, что выбор гестагена с учетом индивидуальной чувствительности эндометрия к препарату позволил значительно снизить частоту рецидивов железистой гиперплазии эндометрия [4, 5, 7]. По результатам исследования была разработана новая медицинская технология и получен патент на изобретение «Способ гестагенотерапии гиперпластических процессов эндометрия» [11].

Материал и методы исследования

В исследование вошли 164 женщины позднего репродуктивного возраста.

Критериями включения в исследование явились: наличие ГПЭ (простой железистой гиперплазии и/или железистых полипов эндометрия), отсутствие тяжелой соматической патологии и выраженных метаболических нарушений, препятствующих проведению противорецидивной гормональной терапии.

Клинические методы исследования включали общее стандартное гинекологическое обследование женщин: осмотр шейки матки в зеркалах, влагалищное бимануальное исследование, трансвагинальное ультразвуковое сканирование органов малого таза (на 5–8 день менструального цикла), мазок на флору и ЗППП. Ультразвуковое сканирование органов малого таза у пациенток позднего репродуктивного возраста проводилось на базе НКО МОНИИАГ, аппаратом Siemens Sequoia 512 с использованием вагинального датчика от 6 до 8 мГц, в режиме двухмерной визуализации.

Ткань эндометрия для определения цитозольных рецепторов половых стероидов получали во время выскабливания стенок полости матки при использовании серийного аппарата

Circon Asmi на базе эндоскопического отделения МОНИИАГ или путем эндорам-биопсии.

Уровень рецепторов прогестерона и специфическое связывание стандартных гестагенов с прогестерон-связывающими участками определяли в цитозоле биоптатов эндометрия по методу [12].

Цитозольную фракцию получали стандартным методом с помощью ультрацентрифугирования (105000 g, ультрацентрифуга UP-65 M, 60'). Уровень рецепторов прогестерона (РП) и специфическое связывание гестагенов с прогестерон-связывающими участками определяли в цитозоле биоптатов эндометрия радиолигандным методом [13].

Белок определяли методом Лоури.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере, в работе использовалась программа GraphPad Prism 5.0 и стандартные методы статистического анализа.

Результаты и обсуждение

Из 136 обследованных пациенток с ГПЭ 73 (54%) были с рецидивирующим течением (в анамнезе от 1 до 6 раздельных диагностических выскабливаний (РДВ) слизистой стенок матки и цервикального канала), у остальных 63 женщин (46%) гиперплазия эндометрия была выявлена впервые.

В контрольную группу вошли 28 женщин (без измененного эндометрия), в группу с ГПЭ вошли 73 пациентки, при гистологическом исследовании у 51 (37,5%) пациентки были диагностированы железистые полипы эндометрия, а у 85 — простая железистая гиперплазия эндометрия.

У пациенток с ГПЭ в 112 случаях (82%) были гормонзависимые заболевания гениталий (миома матки и/или эндометриоз различной локализации), 58% обследуемых женщин имели избыточную массу тела (ИМТ ≥ 25).

37 (27,2%) пациенткам с ГЭ проводили гистероскопию с РДВ во II фазу менструального цикла в условиях МОНИИАГ. 99 (73%) женщинам РДВ с или без гистероскопии было проведено по месту жительства.

Уровень РП в эндометрии изменялся в зависимости от нозологической формы гиперплазии. Так, при полипах эндометрия средняя величина этого параметра снизилась в 1,4 раза по сравнению с нормой и составила в среднем $16,9 \pm 3,7$ фмоль/мг белка, а при железистой гиперплазии эндо-

noreva

LABORATOIRES

ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ВОССТАНАВЛИВАЕТ,
УСПОКАИВАЕТ,
СМЯГЧАЕТ



Реклама



Ксеродиан+

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ЭМОЛЬЯНТОВ
СРЕДСТВА С ТРОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
Восстанавливают, успокаивают
и смягчают кожу

24 часа
Интенсивного Действия

РАСКРОЙ ПОТЕНЦИАЛ СВОЕЙ КОЖИ

Официальный дистрибьютор в России ООО «А-ФАРМ» Тел. (495) 721-36-65, факс (495) 721-36-67 E-mail: info@afarm.ru, www.afarm.ru

метрия — в 1,2 раза и равнялась $19,2 \pm 5,6$ фмоль/мг белка ($p \leq 0,05$).

В качестве тестируемых гестагенов использовались: медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон, дидрогестерон. Приведенные гестагены выбраны по принципу различий структуры и наличия доступных лекарственных форм. Уровень рецепторов прогестерона в цитозоле эндометрия, как и сила специфического связывания с гестагенами, варьировали в широких пределах. При этом усредненные данные показали, что наибольшую силу связывания продемонстрировал медроксипрогестерона ацетат ($64,6 \pm 7,2$ при полипах эндометрия и $73,8 \pm 5,2$ при гиперплазии ($p \leq 0,001$)), наименьшую — норэтистерон ($52,7 \pm 4,1$ при полипах эндометрия и $60,3 \pm 2,6$ при гиперплазии ($p \leq 0,001$)).

При исследовании были выделены следующие группы: контрольная группа (I группа) — 28 пациенток; женщины с рецидивирующим течением ГПЭ, которым была назначена гормональная противорецидивная терапия по методу слепой выборки (II группа) — 41 пациентка; женщины с рецидивирующим течением ГПЭ, которым назначалась гормональная противорецидивная терапия с учетом результатов связывающей активности гестагенов с прогестерон-связывающими участками (III группа) — 32 пациентки.

II группе была назначена гормональная противорецидивная терапия с использованием препаратов, в состав которых входят тестируемые гестагены. Эффективность терапии пациенток данной группы (отсутствие рецидивов в течение 6 месяцев по окончании лечения) сравнивали с результатами индивидуального тестирования аффинитета рецепторов прогестерона, полученных из эндометрия пациенток до начала лечения.

III группе была назначена гормональная терапия с учетом результатов связывающей активности гестагенов с прогестерон-связывающими участками цитозоля эндометрия конкретной пациентки.

Все пациентки, имеющие рецидивирующее течение заболевания, получили:

- дидрогестерон по 10 мг 2 раза в сутки, с 5 по 25 день цикла в течение 6 месяцев;
- норэтистерон — по 1 таблетке 2 раза в сутки, с 5 по 25 день цикла в течение 6 месяцев;

- медроксипрогестерона ацетат — 1 инъекция в/м через 28 дней в течение 3 месяцев.

Оценка эффективности гормональной терапии проводилась по клиническим симптомам, а также по результатам трансвагинального ультразвукового сканирования органов малого таза на 3-м и 6-м месяцах гормональной терапии. Ультразвуковое исследование проводили на 4–8 день менструального цикла, толщина эндометрия считалась нормальной при значениях 0,3–0,6 см, если же она превышала данные значения, то проводилась гистероскопия для уточнения диагноза.

В результате клинико-лабораторного исследования показано, что во II группе частота рецидивов составила 17,1%, в то время как в III группе частота рецидивов составила 6,3%.

Сравнительный анализ противорецидивной эффективности синтетических гестагенов в проведенном исследовании показал, что количество рецидивов при использовании норэтистерона было максимально и составило 18 через 3 месяца во II группе, тогда как при терапии медроксипрогестерона ацетатом рецидивов обнаружено не было через 3 и 6 месяцев.

Выводы

Таким образом, нами рекомендуется алгоритм проведения персонализированной противорецидивной гормональной терапии по схеме, представленной на рис. 2.

Медико-социальная эффективность

Снижение частоты рецидивов гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста ведет к:

- улучшению качества жизни женщин;
- возможности реализации репродуктивной функции;
- снижению загруженности хирургических коек в стационаре;
- снижению материальных затрат на лечение больных в стационаре;
- уменьшению количества дней нетрудоспособности в году.

Таким образом, предложенная медицинская технология представляет собой подбор индивидуальной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия на основании индивидуальной оценки связывающих свойств рецепторов прогестерона эндометрия.

Работа выполнена в рамках программы развития НИУ ГБОУ ВПО РНИМУ им Н. И. Пирогова, 2010–2019, приоритетное направление развития ПНР-2, персонализированная медицина. ■

Литература

1. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2006, с. 424–487.
2. Мдесян К. К. Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов в прогнозировании эффективности гормонотерапии гиперпластических процессов эндометрия. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2002; 24.
3. Commeely O. M., Lydon J. P., De Mayo F., O'Malley B. W. Reproductive functions of the progesterone receptor // J. Soc. Gynec. Invest. 2000; 7 (1): 25–32.
4. Гаспарян Н. Д., Карева Е. Н., Горенкова О. С. и др. Оптимизация гормональной противорецидивной терапии гиперпластических процессов в эндометрии у женщин позднего репродуктивного возраста // Рос. вестн. акуш.-гин. 2007; № 5: 31–35.
5. Горенкова О. С. Дифференцированный подход к гестагенотерапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2005; 24.
6. Сметник В. П., Тумлович Л. Г. Неоперативная гинекология. М.: Медицинское информационное агентство, 2000; 592.
7. Краснополский В. И., Гаспарян Н. Д., Карева Е. Н. и др. Рецепция половых стероидов при гиперпластических процессах в эндометрии у женщин позднего репродуктивного возраста // Рос. вестн. акуш.-гин. 2005; № 2: 7–9.
8. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И. Рецепторы физиологически активных веществ. Москва–Волгоград, 1999; 400.
9. Стрижова Н. В., Сергеев П. В., Лысенко О. Н. и др. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе методов лечения у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с миомой матки // Акуш. и гин. 1998; № 3: 30–33.
10. Perez-Medina T., Bajo J., Folgueira G. et al. Atypical endometrial hyperplasia treatment with progestagens and gonadotropin-releasing hormone analogues: long-term follow-up. Madrid, Spain. Gynec. Oncol. 1999; 73 (2): 299–23-04.
11. Сергеев П. В., Краснополский В. И., Гаспарян Н. Д. и др. Способ гестагенотерапии гиперпластических процессов эндометрия. Патент на изобретение № 2312354 от 10 декабря 2007.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под ред. В. П. Фисенко. М.: ИИА Ремедиум, 2000; 327.
13. Бассалык Л. С. Рецепторы стероидных гормонов. М., 1987.

Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у беременных: актуальность использования альгинатов

Ю. П. Успенский, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Барышникова, кандидат медицинских наук, доцент

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: беременность, изжога, тошнота, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, антисекреторные препараты, безопасность лекарственных средств, альгинаты, снижение качества жизни, диета, монотерапия.

Беременность — это нормальное физиологическое состояние для женщины, однако ее течение может сопровождаться развитием ряда неприятных симптомов, в частности, жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). К подобным жалобам относятся: тошнота, преимущественно по утрам, и рвота в I триместре беременности. У беременных женщин могут встречаться признаки желудочной и кишечной диспепсии, холестаза, обострение хронического холецистита, нарушение стула по типу constипации, а также нарушение микрофлоры пищеварительной трубки [1]. Большинство авторов выделяют «изжогу беременных» как отдельный симптом, появляющийся на фоне беременности и обусловленный ей [2]. Актуальность проблемы изжоги беременных обусловлена ее высокой распространенностью, связью с развитием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и со снижением качества жизни.

Согласно результатам многих научных работ, изжога при беременности беспокоит 30–50%, по некоторым данным, до 80% беременных женщин [1, 3]. В масштабной работе Naumann C. R. et al. при наблюдении 2731 беременной женщины выявлено, что 95% процентов из них испытывают изжогу и/или тошноту и рвоту [4]. Как правило, изжога редко беспокоит женщин в I триместре (9,5%), чаще возникает во II триместре (43,1%) и особенно часто наблюдается в III триместре (54,1%), не резко выражена и имеет преходящий характер [5]. По данным Буркова С. Г., при обследовании 55 беременных женщин установлено, что изжога беспокоила 65,4% из них, причем ее распространенность в I триместре составляла 7,2%, во II — 18,2% и в III — 40% [2].

Столь высокая распространенность изжоги у беременных приводит к тому, что многие врачи-гинекологи рассматривают ее как нормальное проявление беременности и не придают ей большого значения, в то время как появление изжоги может являться признаком ГЭРБ, требующим назначения лекарственных средств, обследования и наблюдения.

Важным является наблюдение, что беременные женщины с жалобами на изжогу вынуждены значительно чаще прибегать к помощи фармакотерапии, чем беременные женщины с жалобами на тошноту и рвоту (47% против 11% соответственно) [4].

Если говорить о послеродовом периоде, то следует заметить, что далеко не у всех женщин симптомы исчезают бесслед-

но. Так, установлено, что 19,7% женщин, имеющих жалобы на изжогу во время беременности, сообщали также о послеродовой изжоге [4].

К факторам, предрасполагающим к развитию изжоги у беременных, по мнению ряда авторов, можно отнести: наличие изжоги перед беременностью, многоплодную беременность, высокий индекс массы тела перед беременностью и значительное увеличение веса при беременности [4]. Женщины, предпочитающие мясную пищу, во время беременности страдают изжогой чаще, по сравнению с вегетарианками [5].

Причины появления жалоб на изжогу у беременных женщин можно разделить на две категории: физические (механические) и гормональные.

Основным гормональным механизмом развития изжоги у беременных считается снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера в результате действия прогестерона [6]. Почти у всех женщин тонус нижнего пищеводного сфинктера падает к 36-й неделе беременности и восстанавливается после родов [6]. Под влиянием гестационных гормонов уменьшается тонус гладкой мускулатуры кишечника, а также происходит нарушение чувствительности хеморецепторов кишечника к серотонину и гистамину. Эти факторы приводят к снижению перистальтики кишечника, и впоследствии потенцируют развитие не только запоров и нарушение кишечной микрофлоры, но и нарушение эвакуации кислого содержимого из желудка и возникновение кислого рефлюкса.

К физическим причинам относятся: увеличение размеров матки, в результате чего происходит нарушение взаиморасположения внутренних органов и повышение внутрибрюшного давления и давления в желудке. Кроме того, при нарушении расположения органов брюшной полости желудок смещается к диафрагме, нарушается функция нижнего пищеводного сфинктера и повышается риск развития грыжевого выпячивания желудка в пищеводное отверстие диафрагмы. Также снижается перистальтика толстого кишечника и задерживается удаление кислого содержимого из желудка [6].

Изжога беременных и ГЭРБ у беременных

Изжога может впервые начать беспокоить женщину во время беременности, нарастать по мере течения беременности и исчезнуть после родов, но в ряде случаев изжога расценивается как симптом ГЭРБ, беспокоящей пациентку ранее [1]. В развитии изжоги беременных и ГЭРБ лежит один основной механизм — ослабление тонуса нижнего пищеводного сфинктера. Это диктует необходимость в ряде случаев говорить не об изжоге, а о ГЭРБ у беременных.

FDA-классификация лекарственных препаратов, используемых при ГЭРБ у беременных [6, с изменениями]

Таблица 1

Группа препаратов	Особенности	FDA: класс опасности для плода
Антациды, содержащие кальций, алюминий, магний (невсасывающиеся антациды)	Относительно безопасны вследствие минимальной абсорбции из ЖКТ	Нет
Магния трисилкат	Рекомендуется избегать длительного приема и высоких доз при беременности	Нет
Гидрокарбонат натрия (всасывающийся антацид)	Небезопасен при беременности из-за опасности развития задержки жидкости и метаболического алкалоза при длительном приеме	Нет
Сукральфат	Допустим к использованию в связи с минимальной абсорбцией из ЖКТ	B
H ₂ -блокаторы	Допустимы к использованию у людей. Ранитидин — единственный H ₂ -блокатор, эффективность которого при беременности установлена. Низатидин не показан при беременности	B
Прокинетики	Цизаприд противопоказан (эмбриотоксическое и фетотоксическое действие). Метоклопрамид — допустим к использованию	Цизаприд — C Метоклопрамид — B
Ингибиторы протонной помпы (ИПП)	Омепразол противопоказан (эмбриотоксическое и фетотоксическое действие). Остальные ИПП (лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомерпразол) — допустимы к использованию при беременности	Омепразол — C Остальные ИПП — B
Примечание: класс B — исследования на животных не показали наличие риска для плода, не проводились контролируемые исследования на людях или исследования на животных показали наличие риска для плода, но он не подтвержден в контролируемых исследованиях с участием беременных женщин во всех триместрах; класс C — исследования на животных показали наличие побочных эффектов, связанных с негативным влиянием на плод, не проводились контролируемые исследования на людях. Следует избегать назначения в период беременности из-за потенциальных рисков [9].		

Согласно определению, ГЭРБ — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное попаданием желудочного и/или кишечного содержимого в пищевод вне зависимости от того, развивается ли при этом воспаление его слизистой или нет. Следовательно, при ведении беременных необходимо учитывать, что у пациенток с ГЭРБ, предшествующей наступлению беременности, высока вероятность ухудшения течения заболевания во время беременности. В то же время возникновение изжоги во время беременности может рассматриваться как фактор риска развития ГЭРБ после родов. Так, в исследовании турецких ученых было выявлено, что при возникновении изжоги хотя бы во время одной беременности риск последующего развития ГЭРБ составил 17,7%, а во время более двух беременностей — 36,1%. При этом риск развития ГЭРБ не зависел от возраста и наличия ожирения [7].

В диагностике ГЭРБ важным является тщательный сбор анамнеза. Типичные проявления ГЭРБ: жалобы на изжогу, усиливаю-

щуюся после еды, после приема продуктов, ослабляющих тонус нижнего пищеводного сфинктера (животные жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые), в положении лежа, при наклонах и наличие каких-либо эквивалентов изжоги, возникающих при тех же условиях, позволяют поставить диагноз ГЭРБ без проведения эндоскопического исследования. Клинически пациенток с ГЭРБ, помимо изжоги, могут беспокоить атипичные симптомы заболевания, или эквиваленты изжоги. Так, испанскими учеными при обследовании 263 беременных женщин было установлено, что несердечная загрудинная боль беспокоила 9,1%, дисфагия — 12,6%, ощущение кома в горле — 33,1%, кашель — 26,6%, отрыжка — 66,2% и икота — 19,0% женщин [8].

Следует заметить, что у беременных тяжелые осложнения ГЭРБ достаточно редки, вследствие этого проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) всем беременным с изжогой не является необходимым [3]. В группу пациенток, нуждающихся в проведении ФЭГДС, можно отнести женщин с выраженными жалобами (изжога, беспокоящая несколько раз в день, плохо поддающаяся купированию антацидами), с предшествующим тяжелым течением ГЭРБ (III–IV степень по Лос-Анжелесской классификации), с указанием в анамнезе на развитие осложнений ГЭРБ (язвы пищевода, кровотечение из пищевода, пищевод Барретта).

При необходимости эндоскопическое исследование может и должно проводиться у беременных (по показаниям) на любом сроке. Данный метод при правильном и бережном выполнении безопасен для матери и плода. Противопоказаниями к выполнению ФЭГДС могут стать: деформация шейно-грудного отдела позвоночника, резко выраженные искривления позвоночника (кифоз, сколиоз, лордоз), сужение пищевода, ригидность глотки, большой зуб, чрезмерная рвота беременных, нефропатия беременных, эклампсия или преэклампсия, предлежание плаценты [2]. При проведении эндоскопического исследования необходимо определить вариант ГЭРБ по клинко-эндоскопической классификации: эндоскопически негативная, или неэрозивная рефлюксная болезнь (включая катаральный эзофагит), или эндоскопически позитивная, или эрозивная рефлюксная болезнь: степень A–D по Лос-Анжелесской классификации (включая осложнения), т. к. от варианта течения ГЭРБ зависит тактика лечения.

Внутрипищеводное суточное pH-мониторирование и манометрия пищевода у беременных используется редко. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка назначается только по жизненным показаниям в связи с высоким риском для плода.

Лечение женщин с изжогой беременных и ГЭРБ должно быть комплексным и сочетать диетические рекомендации, модификацию образа жизни и прием лекарственных препаратов.

Рекомендации по диете и изменению образа жизни заключаются в следующем:

- 1) дробное питание;
- 2) употребление продуктов, обладающих щелочной реакцией (молоко, сметана, творог, паровые омлеты, отварное мясо);
- 3) избегать обильного приема пищи и не есть на ночь; после приема пищи избегать наклонов вперед и не ложиться; ограничить потребление продуктов, снижающих тонус нижнего пищеводного сфинктера и оказывающих раздражающее действие на него (животные жиры, алкоголь, кофе, шоколад, цитрусовые, ржаной хлеб, газированные напитки);
- 4) не носить тесную одежду и тугой пояс;
- 5) отказ от курения, т. к. никотин ослабляет тонус нижнего пищеводного сфинктера;
- 6) не допускать развития упорных запоров, чтобы избежать дополнительного повышения внутрибрюшного давления;

Таблица 2

Сравнительная характеристика основных эффектов альгинатов, антацидов и антисекреторных препаратов

Лекарственные средства	Стойкое влияние на интрагастральный pH	Сорбционные свойства	Обволакивающие свойства	Антирефлюксное действие	Гемостатическое действие	Цитопротекторное действие
Антациды, содержащие $Al(OH)_3$, $Mg(OH)_2$	+	+	+	+	—	++
Антациды, содержащие экстракт ромашки (гвайазулен)	+	—	+	—	—	+
H_2 -гистаминоблокаторы	++	—	—	—	—	—
Ингибиторы протонной помпы	+++	—	—	—	—	—
Альгинаты (Гевискон)	+	+	++	+++	+	++

- 7) по возможности ограничить прием лекарств, вызывающих рефлюкс (антихолинергические, седативные, транквилизаторы, ингибиторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, теофиллин, простагландины, нитраты);
- 8) спать с приподнятым головным концом кровати;
- 9) избегать длительных наклонов;
- 10) избегать выполнения гимнастических упражнений, связанных с напряжением мышц брюшного пресса.

Особенности фармакотерапии ГЭРБ у беременных заключаются в том, что большинство антисекреторных препаратов, показанных при данной патологии, проникают через гемато-плацентарный барьер и могут быть потенциально опасны для плода. Важным критерием возможности применения лекарств при беременности являются рекомендации Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (Food and Drug Administration, FDA) — одной из ведущих мировых организаций по изучению безопасности лекарственных средств (табл. 1).

Из представленной таблицы видно, что абсолютно безопасных препаратов для применения в период беременности среди вышеуказанных лекарственных средств нет. Следует отметить, что использование препаратов класса В, особенно прокинети-ков, необходимо осуществлять по строгим показаниям и под постоянным контролем, в том числе из-за опасности развития побочных эффектов. Так, использование H_2 -блокаторов сопровождается развитием «синдрома отмены», а при использовании ИПП может развиваться синдром избыточного бактери-ального роста вследствие резкого снижения бактерицидной способности желудочного сока; обратное увеличение секреции соляной кислоты вследствие увеличения концентрации в крови гормона гастрина по принципу обратной связи; нарушение усвоения кальция [10, 11]. Использование препаратов группы антацидов дает быстрый, но кратковременный эффект и также может сопровождаться развитием ряда негативных эффектов. Так, в 1977 г. W. Kaehny и соавт. обнаружили повышение уровня алюминия в плазме и моче после приема алюминийсодержащих антацидов у людей с нормальной функцией почек, тогда как ранее считалось, что он не всасывается при приеме внутрь [12]. По данным Berthon G., 2002, при взаимодействии алюминия гидроокиси, входящей в состав антацидов, с кислотой в желудке может всасываться от 17% до 30% образующегося алюминия хлорида [13].

Таким образом, сохраняет свою актуальность поиск новых лекарственных средств лечения ГЭРБ у беременных. Значительные перспективы в этой связи могут базироваться на внедрении в схемы лечения альгинатов — группы препаратов на основе альгиновой кислоты, получаемой из морских бурых водорослей, в частности, из *Laminaria hyperborea*. Альгиновые

кислоты (от лат. alga — морская трава, водоросль) — это полисахариды, молекулы которых построены из остатков бета-D-маннуроновой и альфа-L-гулууроновой кислот, находящихся в пиранозной форме и связанных в линейные цепи 1->4-глико-зидными связями [14]. Блоки, построенные из полиманнуроно-вой кислоты, придают вязкость альгинатным растворам, блоки гулууроновой кислоты ответственны за силу геля и специфиче-ское связывание двухвалентных ионов металлов.

Безопасность альгинатов была оценена Объединенным экс-пертным комитетом по пищевым добавкам (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (англ. Food and Agriculture Organization, FAO)/Всемирная Организация Здравоохранения (англ. World Health Organization, WHO)), кото-рый установил приемлемое ежедневное потребление как «не огра-ниченное» для альгиновой кислоты и ее солей, и подтверждена в многочисленных исследованиях [14]. Многочисленные токсикологические исследования, проведенные в мире в 40–70 годах XX века, подтвердили безопасность использования альгинатов, в частности, альгината натрия.

Известными представителями альгинатов являются Гевискон и Гевискон форте, различающиеся по количественному содер-жанию отдельных компонентов. Основной антирефлюксный механизм их действия — это формирование механического барьера-плота (альгинат натрия), который предупреждает заброс содержимого желудка в пищевод. При этом не наруша-ется механизм выработки соляной кислоты в желудке, а следо-вательно, и процесс пищеварения. Входящий в состав Гевискон форте гидрокарбонат калия, являясь источником CO_2 , придает плоту «плаучесть», тогда как карбонат кальция связывает друг с другом длинные молекулы альгината для укрепления обра-зовавшегося защитного барьера. Помимо антирефлюксного действия, альгинаты обладают рядом полезных эффектов, обе-спечивающих их эффективность в лечении ГЭРБ: прокинети-ческий, обволакивающий, легкий слабительный, цитопротек-тивный, гемостатический эффект.

В обобщенном виде место и свойства альгинатов на при-мере препарата Гевискон среди других средств, применяемых для лечения кислотозависимых заболеваний органов пищева-рения, в том числе ГЭРБ, представлены в табл. 2.

Эффективность Гевискон форте подтверждена в ряде иссле-дований, в том числе с участием беременных женщин. Так, в открытом, мультицентровом исследовании 150 беременных с изжогой на сроке 38 недель и менее выявлено, что назна-чение Гевискон форте курсом в течение 4 недель приводит к купированию симптомов у 90% женщин [15]. В работе других ученых показано, что назначение Гевискон форте 50 беременным женщинам в течение 1 месяца способствовало

Таблица 3

Динамика показателей суточного pH-мониторирования у больных с ГЭРБ на фоне лечения суспензией Гевискон форте

Показатели	До лечения	После лечения
Общее время в пищеводе с pH менее 4, %	12,7	4,3
Общее число рефлюксов	161	52,2
Число рефлюксов длительностью более 5 мин	5	1,8
Самый длинный рефлюкс, мин	10,67	5,96
«Ночной кислотный прорыв» — процент времени с интрагастральным pH менее 2 (00:00–04:00 часов), %	100	34

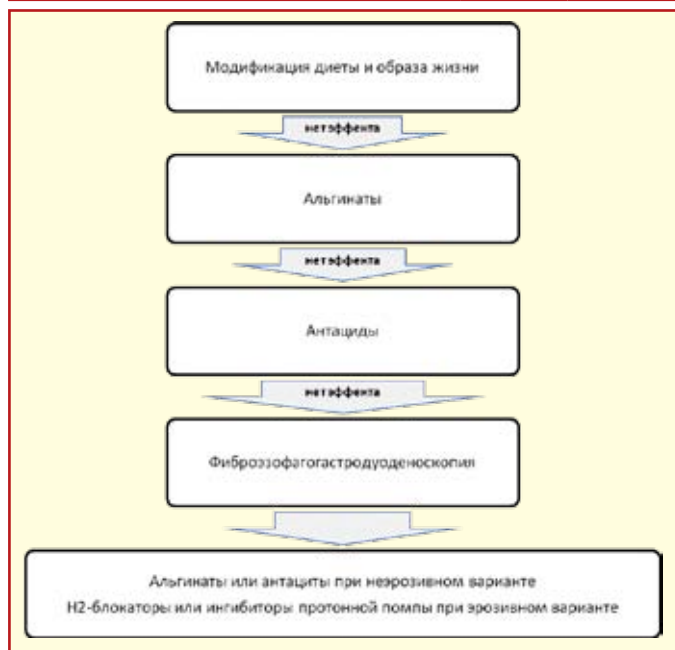


Рис. Алгоритм лечения беременных с изжогой и ГЭРБ

достовверному уменьшению частоты, длительности и интенсивности жалоб у 98%. Препарат замечательно переносился женщинами [16].

Согласно данным наших исследований, применение суспензии Гевискон форте в стандартной дозировке: по 10 мл после еды 3 раза в день и 10 мл на ночь в течение 14 дней улучшает показатели суточного pH-мониторирования и значительно уменьшает процент времени с интрагастральным pH менее 2 в ночные часы у большинства пациентов с ГЭРБ (табл. 3) [17].

На фоне лечения отмечено почти полное купирование эпигастральных болей, которые имели место у ряда пациентов, исчезновение клинических симптомов ГЭРБ в течение 2–3 дней. Большинство пациентов отметили хорошие органолептические свойства Гевискон форте. За время лечения побочных эффектов препарата и аллергических реакций зарегистрировано не было, что еще раз доказывает его высокую безопасность.

Следовательно, будет рациональным и оправданным начинать терапию ГЭРБ у беременных с использования альгинатов. Алгоритм лечения беременных с изжогой и ГЭРБ представлен на рисунке [6, с изменениями].

Обсуждая данный алгоритм, следует заметить, что использование антацидов, содержащих соли магния и алюминия, в период беременности все же должно быть ограничено из-за существующей вероятности их всасывания и риска негативного влияния на плод. Из антисекреторных препаратов

H₂-гистаминоблокаторы обладают менее выраженным кислотосупрессивным эффектом, чем ингибиторы протонной помпы, кроме того, для них характерен феномен «рикошета», т.е. синдром отмены. Следовательно, назначение H₂-гистаминоблокаторов должно осуществляться только в том случае, когда невозможно использовать ингибиторы протонной помпы, например, в связи с их непереносимостью.

В заключение следует подчеркнуть, что в связи с высоким профилем безопасности и эффективностью альгинатов, в частности, Гевискон форте, показаны к использованию в качестве монотерапии, особенно при неэрозивной рефлюксной болезни, что крайне актуально для беременных женщин, ограниченных в выборе лекарственных средств. В то же время Гевискон форте можно применять при эрозивном варианте течения ГЭРБ, сочетая с приемом других антисекреторных средств. ■

Литература

1. Елохина Т. Б., Тютюник В. Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь при беременности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 3. С. 93–97.
2. Бурков С. Г. Изжога беременных // Гинекология. Приложение к журналу Consilium medicum. 2004. Т. 6, № 2 [электронный ресурс]: URL: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/04_02/76.shtml (дата обращения 12.11.2012).
3. Richter J. E. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy // Gastroenterology Clinics in North America. //2003. Vol. 32 (1). P. 235–261.
4. Naumann C. R., Zeling C., Napolitano P. G., Ko C. W. Nausea, vomiting, and heartburn in pregnancy: a prospective look at risk, treatment, and outcome // The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2012. Vol. 25 (8). P. 1488–1493.
5. Ramu B., Mohan P., Rajasekaran M. S., Jayanthi V. Prevalence and risk factors for gastroesophageal reflux in pregnancy // Indian Journal of Gastroenterology. 2011. Vol. 30 (3). P. 144–147.
6. Richter J. E. Heartburn, nausea, vomiting during pregnancy. Pregnancy in Gastrointestinal disorders. American college of Gastroenterology. C. 18–25. [электронный ресурс]: URL: http://beepdf.com/doc/164463/pregnancy_in_gastrointestinal_disorders.html (дата обращения 13.11.2012).
7. Bor S., Kitapcioglu G., Dettmar P., Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastroesophageal reflux disease // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007. Vol. 5 (9). P. 1035–1039.
8. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M. A. et al. Atypical symptoms of gastroesophageal reflux during pregnancy // Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. 2011. Vol. 103 (3). P. 129–132.
9. Pregnancy category [электронный ресурс]. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/Pregnancy_category (дата обращения 16.11.2012).
10. Laheij R., Stukenboom M., Nassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use gastric acid-suppressive drugs // JAMA. 2004. Vol. 292. P. 1955–1960.
11. Yang Y., Lewis J., Epstein S., Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // JAMA. 2006. Vol. 296. P. 2947–2953.
12. Berthoin G. Aluminium speciation in relation to aluminium bioavailability, metabolism and toxicity // Coord Chem Rev. 2002. Vol. 228. P. 319–341.
13. Kaehny W., Hegg A., Alfrey A. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids // N Engl J Med. 1977. Vol. 296. P. 1389–1390.
14. Васильев Ю. В. Гевискон как производное альгинатов в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Русский медицинский журнал. 2012. № 15 [электронный ресурс]. URL: http://www.rmj.ru/articles_8299.html (дата обращения 16.11.2012).
15. Lindow S. W., Regnell P., Sykes J., Little S. An open-label, multicentre study to assess the safety and efficacy of a novel reflux suppressant (Gaviscon Advance) in the treatment of heartburn during pregnancy // International Journal of Clinical Practice. 2003. Vol. 57 (3). P. 175–179.
16. Uzan M., Uzan S., Sureau C., Richard-Berthe C. Heartburn and regurgitation in pregnancy. Efficacy and innocuousness of treatment with Gaviscon suspension // Revue Francaise de Gynecologie et d'Obstetrique. 1988. Vol. 83 (7–9). P. 569–572.
17. Успенский Ю. П., Пахомова И. Г., Ткаченко Е. И. Первый в России опыт использования «Гевискона» в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 22. С. 1–4.

GAVISCON®

Уникальный препарат от изжоги*

- ✓ Быстро устраняет изжогу – через 3 минуты **
- ✓ Устраняет изжогу на продолжительное время – до 4 часов ***
- ✓ Действует местно ***
- ✓ Не влияет на процессы пищеварения **
- ✓ Создает физический барьер для попадания агрессивного содержимого желудка в пищевод ***
- ✓ Разрешен для применения во всех триместрах беременности

Регистрационное удостоверение: ЛС-002444. Реклама.

* Только Гевискон и Гевискон Форте относятся к отдельному классу средств "Антирегургитанты", по данным проекта "Мониторинг розничных продаж ЛС в аптечной сети РФ" от 05.2011г, ООО "ЦМИ Фармэксперт".

** Strugala V, Dettmar PW, Sarraff K, Sykes J, Berry P, Thomas E. A randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over-the-counter heartburn treatments. J Int Med Res 2010;38:449–457

*** см. Инструкцию по применению

Доза

Взрослые и дети старше 6 лет: 5-10 мл после приемов пищи и перед сном.

Максимальная суточная доза – 40 мл.

Взрослые и дети старше 12 лет: по 10-20 мл после приемов пищи и перед сном.

Максимальная суточная доза – 80 мл.

Показания к применению

Симптоматическое лечение диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка), ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в т.ч. в период беременности.



**Reckitt
Benckiser**
HEALTH • HYGIENE • HOME

Представитель в России – ООО «Рекитт Бенкизер Хэлскэр»
Юридический адрес: 125009, Москва, Тверская ул., 16/2
Фактический адрес: Москва, Кожевническая ул., 14
Тел./Факс: +7(495) 961-25-65

Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения

Е. Б. Рудакова*, доктор медицинских наук, профессор
О. А. Лобода**, ***

*ГУЗ Московский областной перинатальный центр, Балашиха

**ГБОУ ВПО ОмГМА,

***Центр репродуктивной медицины, Омск

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, хронический эндометрит, прегравидарная подготовка, бесплодный брак, вспомогательные репродуктивные технологии, беременность, имплантация эмбриона, гистероскопия, пайпель-биопсия, гормон, метаболическая терапия.

Актуальность проблемы бесплодного брака не вызывает сомнения. По данным ВОЗ, частота бесплодных браков колеблется в широких пределах и не имеет тенденции к снижению. При этом в настоящее время растет число проводимых программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Эффективность проводимого лечения методами ВРТ растет из года в год. По данным Российской ассоциации репродукции человека среднестатистические значения частоты наступления беременности в расчете на перенос в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) — 38% за 2007 год, но все-таки остается значительный высок процент неудачных программ ВРТ. Одной из причин неудач имплантации эмбрионов в программах ВРТ является патология эндометрия, в том числе и хронический эндометрит (ХЭ) [1]. По некоторым данным у женщин с бесплодием ХЭ встречается в 12–68% случаев, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия [2]. Также по данным ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» МЗ РФ, у женщин с ХЭ почти в 50% случаев диагностируют бесплодие (преимущественно вторичное), у 37% в анамнезе имеются неудачные попытки ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ) (в среднем $3,3 \pm 0,4$ попытки на пациентку). Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии приводит к выраженным изменениям в тканевой структуре, препятствуя нормальной имплантации и плацентации и формируя патологический ответ на беременность, а также вызывая нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации эндометрия [3]. ХЭ существенно снижает результативность программ ВРТ, уменьшая частоту имплантации [4].

Изучены основные характеристики и методы диагностики ХЭ, но не учитывается тот факт, что золотой стандарт диагностики ХЭ, а именно гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки, является фактором риска и приводит к невынашиванию беременности. Таким образом, является актуальным

разработка альтернативных методов диагностики с учетом прогноза развития ХЭ. Кроме того, предложены различные схемы лечения ХЭ, но данные разноречивы, также нет четких данных о подготовке пациенток, планирующих программы ВРТ. Разработка схем прегравидарной подготовки данной группы пациенток крайне необходима для повышения результативности программ ЭКО.

Материалы и методы

Нами было обследовано 139 пациенток, имеющих в анамнезе неудачу имплантации эмбрионов в программе ЭКО.

У всех пациенток данной группы собраны анамнестические данные, проведено обследование, включающее: оценку микробного пейзажа влагалища и цервикального канала путем микроскопии мазка, исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие в цервикальном канале *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma genitalium*, *Cytomegalovirus*, *Herpes Simplex Virus* 1-го и 2-го типов, исследование качества эндометрия и содержимого полости матки, которое проводилось путем гистероскопии, пайпель-биопсии эндометрия с последующим гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим исследованием соскоба эндометрия. Гистероскопия проводилась по стандартной методике с использованием гистероскопа фирмы Storz на 5–10 день менструального цикла. Эндоскопическими критериями постановки диагноза «хронический эндометрит» явились локальная или диффузная гиперемия поверхности эндометрия, на фоне которой определялись центрально расположенные белесоватые очаги, отечность эндометрия. Гистероскопия проводилась с последующим отдельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала. Пайпель-биопсия эндометрия как метод оценки качества проведенной терапии ХЭ проводилась на 5–10 день менструального цикла. Для введения пайпеля в полость матки не нужно расширять цервикальный канал, процедура атравматична, безболезненна и осуществляется в амбулаторных условиях. Таким образом, аспирационная пайпель-биопсия эндометрия имеет ряд преимуществ перед диагностическим выскабливанием полости матки. Содержимое полости матки, полученное двумя вышеперечисленными способами, отправлялось на гистологическое

исследование, проводимое после соответствующей обработки и заливки в парафин срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. В зависимости от особенностей общей и тканевой реактивности, продолжительности заболевания, наличия обострений и степени их выраженности, морфологическими критериями постановки диагноза «хронический эндометрит» явились [10]:

- воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно;
- наличие плазматических клеток;
- альтерация стромы эндометрия.

Также проводилось иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия с использованием моноклональных антител (Novocastra, UK; DAKO, Дания; Epitomics, США) к рецепторам эстрогена и прогестерона. Системы детекции LSAB2 (DAKO, Дания), KP-500 (Diagnostics BioSystems, США). Использованы следующие количественные критерии (степень): отсутствие позитивно меченых клеток — 0, до 20% — 1, до 40% — 2, до 60% — 3, до 80% — 4, до 100% — 5. Дополнительно по степени интенсивности окрашивания: слабая, умеренная, высокая интенсивность.

Всем пациенткам группы исследования было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) с определением кровотока в сосудах эндометрия (аппарат Voluson 730 Expert, в режиме 3D, оценивались индексы резистентности (ИР) базальных, спиральных, аркуатных и маточных артерий).

На основании результатов проведенного гистологического исследования содержимого полости матки выделена основная группа из 72 пациенток (группа Ia) с установленным диагнозом ХЭ, определена его этиология и состояние рецепторного статуса эндометрия. 67 пациенток, имеющих в анамнезе неудачу имплантации эмбрионов в программе ЭКО, не страдающих хроническим эндометритом, составили группу контроля (группа Ib).

Разработан алгоритм обследования, лечения и прегравидарной подготовки пациенток, имеющих в анамнезе неудачу имплантации эмбрионов в программе ЭКО на фоне ХЭ. При этом 41 пациентке, составившей основную группу (IIa), проведено этиотропное лечение (если таковое было необходимо) с последующей контрольной гистероскопией либо пайпель-биопсией эндометрия и комплекс прегравидарной подготовки перед вступлением в очередной протокол ЭКО.

Группу контроля составила 31 пациентка (IIб), также имеющая в анамнезе одну и более неудачных попыток ЭКО на фоне ХЭ, отказавшаяся от лечения либо прошедшая стандартный курс противовоспалительной терапии

Результаты и их обсуждение

После проведения гистероскопии с последующим гистологическим исследованием содержимого полости матки, как «золотого» стандарта диагностики ХЭ, была определена его частота, которая составила 51,8% пациенток, имеющих в анамнезе неудачу имплантации эмбрионов в программе ЭКО. Также были проанализированы факторы бесплодия у пациенток группы исследования, ведущим в данной группе явился трубно-перитонеальный фактор, который составил 81,3%. В группе пациенток, имеющих в анамнезе неудачу имплантации эмбрионов в программе ЭКО, диагностическая чувствительность пайпель-биопсии с последующим гистологическим исследованием для диагностики ХЭ составляет 98,6%, а специфичность 97,0%. Таким образом, пайпель-

биопсия с последующим гистологическим исследованием, имея высокую чувствительность и специфичность, может быть использована для диагностики ХЭ. У всех пациенток было проведено УЗИ с определением кровотока в сосудах эндометрия в предполагаемое окно имплантации (5–6 сутки после овуляции). У $78,5 \pm 5,0\%$ пациенток, не страдающих ХЭ, кровоток не был нарушен, тогда как на фоне ХЭ кровоток страдал в $43,7 \pm 5,8\%$ ($p < 0,001$). Причем в данной группе пациенток превалировало снижение кровотока в базальных артериях в $56,3 \pm 5,8\%$, в контрольной группе в $21,5 \pm 5,0\%$ ($p < 0,001$) (рис.).

При проведении сравнительной оценки микробного пейзажа полости матки в основной группе исследования хламидийная контаминация полости матки определилась в $8,3 \pm 3,3\%$, тогда как ни у одной пациентки группы контроля хламидии в полости матки не были выявлены, что также явилось статистически значимым ($p < 0,01$). При бактериологическом исследовании содержимого полости матки бактериальная контаминация у пациенток, страдающих ХЭ, составила $48,6 \pm 5,9\%$, у пациенток без ХЭ — $16,4 \pm 4,5\%$ ($p < 0,001$). Причем у пациенток основной группы преобладала контаминация энтерококком (30,2%), тогда как у пациенток, не страдающих ХЭ, с равной частотой определялись *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus epidermidis* в 26,7% случаев. Статистически значимых различий между интенсивностью распределения прогестероновых (PR) и эстрогеновых (ER) рецепторов в строме и железах у пациенток основной и контрольной групп исследования не было найдено. Но при использовании корреляционного метода исследования с применением коэффициента Спирмена была выявлена прямая средневывраженная корреляционная связь между сохранным кровотоком в сосудах эндометрия и интенсивностью распределения ER в железах и строме эндометрия, а также интенсивностью распределения PR в строме (+0,421, +0,475 и +0,514 соответственно). При снижении кровотока в базальных сосудах эндометрия была выявлена обратная корреляционная связь средней силы с интенсивностью распределения ER и PR в строме эндометрия (-0,421 и -0,475 соответственно), а также слабая корреляционная связь с интенсивностью распределения ER в железах эндометрия -0,296.

На основании суммированных литературных данных о схемах антибактериальной терапии пациенток, страдающих ХЭ [5], применения инфузионной терапии [6], физиотерапии [7], озонотерапии [8], иглорефлексотерапии [9] у данной категории пациенток, а также результатов проведенного исследования, а именно влияние ряда анамнестических данных, состояния микробного пейзажа полости матки, рецептивности и васкуляризации эндометрия по данным УЗИ на развитие ХЭ, разработана программа прегравидарной подготовки пациенток, имеющих в анамнезе неудачу имплантации эмбрионов в программе ЭКО.

Выбор метода гормональной терапии

- Пациенткам, имеющим нормальную толщину эндометрия (более 8 мм) после овуляции и нормальный кровоток в сосудах эндометрия ИР в базальных артериях не более 0,48, в спиральных артериях 0,38, ИР в аркуатных артериях 0,64, ИР в маточной артерии 0,8) при проведении доплерометрии на 20–22 день менструального цикла, в качестве прегравидарной подготовки назначался дидрогестерон внутрь 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла).



Рис. Состояние кровотока у пациенток основной и контрольной групп исследования

- У пациенток со сниженной толщиной эндометрия (менее 6–8 мм) после овуляции препаратами выбора явились Фемостон 2/10 с 1 дня менструального цикла в течение 28 дней по 1 таблетке 1 раз в сутки с добавлением дидрогестерона внутрь 10 мг 1 раз в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла либо фазовая гормональная терапия препаратами: эстрадиол внутрь 2 мг 1 раз в сутки с 1-го по 15-й день менструального цикла и дидрогестерон внутрь 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла.
- Пациенткам, имеющим сочетание снижения толщины эндометрия со снижением кровотока в сосудах эндометрия на фоне заместительной гормональной терапии, назначался курс иглорефлексотерапии, с подбором точек акупунктуры, направленных на улучшение кровотока в матке, а также комплекс метаболической терапии.
- Пациенткам группы сравнения на этапе прегравидарной подготовки назначались оральные контрацептивы внутрь по 1 таблетке 1 раз в день с 1-го дня менструального цикла в течение 21-го дня.

Метаболическая терапия при ХЭ направлена на усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани, в том числе перевод с анаэробного гликолиза на аэробный [2].

В качестве метаболической терапии применялась внутривенная инфузия аскорбиновой кислоты 5% — 5,0 мл с Рибоксином 2% — 10,0 мл на глюкозе 5% — 200 мл в течение 10 дней. Депротеинизированный гемодериват крови телят (Актовегин) 5,0 мл (200 мг) внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора через день 5 процедур. Затем в качестве второго этапа назначался Актовегин в таблетках (200 мг) 3 раза в сутки в протоколе ЭКО до получения результата. Наш опыт показал, что применение препарата Актовегин у пациенток, страдающих ХЭ, за счет метаболического действия, а именно увеличения транспорта и утилизации глюкозы и кислорода клетками тканей, позволяет повысить результативность программ ЭКО.

Все пациентки, имеющие несостоявшуюся беременность в программе ЭКО и ПЭ на фоне ХЭ, были разделены на две группы. Па — основная группа, состоящая из 41 пациентки, страдающей ХЭ, которым была проведена предложенная программа прегравидарной подготовки перед проведением повторной попытки ЭКО и ПЭ; Пб — группа контроля, в которую вошла 31 пациентка, также имеющая в анамнезе одну и более неудачных попыток ЭКО и ПЭ на фоне хронического эндометрита и отказавшаяся от проведения предложенной терапии либо прошедшая ее выборочно. Эффективность повторной попытки ЭКО и ПЭ оценивалась после обнаружения плодного яйца в полости матки и составила в Па группе

92,7 ± 5,6%, тогда как в группе Пб — 26,7 ± 6,1%, что явилось статистически значимым ($p < 0,001$). Проведенный комплекс прегравидарной подготовки влиял на результативность повторной попытки ЭКО и ПЭ в 46,61% ($a < 0,01$): с применением комплексной метаболической терапии в 8,56% ($a < 0,01$).

Выводы

- Частота ХЭ при несостоявшейся беременности в программе ЭКО и ПЭ составляет 51,8%, из них 81,3% — пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.
- Чувствительность и специфичность анамнестических факторов риска в сочетании с ультразвуковыми методами диагностики и пайпель-биопсией полости матки как методов верификации ХЭ сопоставимы с данными гистероскопического исследования с отдельным диагностическим выскабливанием и последующим гистологическим исследованием содержимого полости матки.
- Микробный пейзаж полости матки у пациенток, имеющих в анамнезе несостоявшуюся беременность в программе ЭКО и ПЭ на фоне ХЭ, преимущественно представлен ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов и вирусов. При этом бактериальная обсемененность в группе пациенток, имеющих в анамнезе неудачу имплантации в программе ЭКО, и в группе сравнения составляет соответственно 5,6% и 1,5% в цервикальном канале ($p = 0,091$), тогда как в полости матки 48,6% и 16,4% ($p < 0,001$).
- Предложенный алгоритм врачебных действий в зависимости от микробного пейзажа полости матки, состояния рецепторного аппарата, толщины эндометрия и состояния кровотока в сосудах эндометрия у пациенток, имеющих в анамнезе неудачу имплантации в программе ЭКО на фоне ХЭ, позволяет повысить эффективность последующих программ ВРТ. ■

Литература

- Никитин А. И. Факторы неудач в программах вспомогательной репродукции // Проблемы репродукции. 1995. № 2. С. 36–43.
- Шуришалина А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.01. М., 2007. 280 с.
- Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В. И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Мед. 2006. 616 с. ISBN: 5–9704–0268–0.
- Серебрянникова К. Г., Лапшихин А. А., Кузнецова Е. П. и др. Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXI международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. СПб, 2011. С. 65–67.
- Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. М.: МЕДпресс-информ. 2011. 224 с. ISBN 978–5–98322–729–3.
- Чандра Д. Р. Использование озонотерапии в комплексном консервативном и эндоскопическом лечении бесплодия трубно-перитонеального генеза: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01. Иваново. 2005. 117 с.
- Силантьева Е. С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.00.51. М., 2007. 48 с.
- Сидеропулос Н. Х. Структурно-функциональные особенности эндометрия у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01. М., 2008. 20 с.
- Овчинникова В. В. Оптимизация прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности на фоне хронического эндометрита: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01. М., 2006. 130 с.
- Cravetto L. et al. Identification and treatment of endometritis // Contracept Fertil Sex. 1997, Jul-Aug; 25 (7–8). P. 585–586.

Первый опыт томосинтеза для повышения диагностической эффективности заболеваний молочной железы

В. А. Солодкий, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН

Н. И. Рожкова, доктор медицинских наук, профессор

М. Л. Мазо, кандидат медицинских наук

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», Москва

Ключевые слова: томосинтез, молочная железа, лучевая диагностика, маммография, рентгеновский аппарат, интерпретация изображений, сравнительный анализ, суперпозиция тканевых структур, серия снимков, дуктография, дозовая нагрузка.

Сложности рентгенологической диагностики заболеваний молочной железы связаны с особенностями интерпретации структурных элементов тканей, близких по плотности [1]. Для целей повышения информативности рентгеновского изображения разработаны специальные маммографические аппараты, снабженные рентгеновскими трубками с молибденовым анодом, генерирующим мягкое характеристическое излучение, адекватное для такого мягкотканного органа, как молочная железа. Первым отечественным специализированным рентгеновским аппаратом в 80-х годах стал микрофокусный маммограф «Электроника» [2]. Однако недостаточное разрешение не позволяло получить качественное изображение, что требовало усовершенствования аппаратуры. Дальнейшее усовершенствование шло по направлению улучшения качества изображения, повышения чувствительности приемников излучения. С переходом на цифровую маммографию врач получил возможность самостоятельно на мониторе получать и корректировать необходимые характеристики изображения. Появились такие опции, как увеличение, инверсия и др., что существенно повысило диагностическую ценность метода и подняло на качественно новый уровень организацию деятельности маммологических кабинетов [3, 5]. Вместе с тем остаются сложности в интерпретации изображения объемного объекта за счет суперпо-

зиции тканевых структур, находящихся в разных плоскостях [4, 6], что приводит к необходимости дополнительных укладок и прицельной рентгенографии. Этому недостатку можно избежать, используя специальную опцию томосинтеза [7, 8], позволяющую выполнить серию снимков при сохранении компрессии молочной железы с последующим преобразованием их в серию томограмм. В настоящее время в мире насчитывается около 200 маммографов, снабженных опцией томосинтеза.

Цель исследования: определить диагностические возможности томосинтеза молочной железы, показания к применению.

Материал и методы

С целью оценить информативность томосинтеза было проведено обследование 160 женщин как с различными заболеваниями молочной железы — 118 (74%), так и без жалоб с целью скрининга — 42 (26%). Обследуемые были в разных возрастных периодах от 35 до 73 лет, что позволяло изучить особенности получения изображения на срезах структурных элементов разной плотности, характерных для женского репродуктивного возраста, а также — с жировой инволюцией.

Для изучения более широкого диапазона возможностей томосинтеза проводили как бесконтрастную маммографию, так и с использованием контрастных веществ — дуктографию.

В комплекс обследования входили физикальные методы исследования, неинвазивные, инвазивные рентгенологические и ультразвуковые методики исследования, при необходимо-

сти цитологическое и гистологическое исследования. Наибольшее значение для уточненной диагностики имело рентгенологическое исследование. Маммография выполнялась в двух проекциях — краниокаудальной и косой. Изображения оценивались на рабочей станции с разрешением матрицы мониторов 5 Мпикселей.

При выделениях из сосков молочных желез 9 пациенткам выполнена дуктография (односторонняя у 8, двухсторонняя у одной). В качестве контрастного вещества использовали Ультравист-370 в количестве от 0,2 до 0,5 мл. Контрастный препарат вводился одноразовой системой для галактографии с предварительным бужированием протоков с целью максимального расширения их просвета.

Рентгенологическое исследование проводилось на аппарате Selenia Dimensions 3D в комбинированном режиме (при одной компрессии проводилась стандартная маммография и 3D-маммография — «ТОМО»). В режиме «ТОМО» маммограф выполнял серию из 15 снимков с поворотом рентгеновской трубки от $-7,50$ до $+7,50$ относительно приемника (рис. 1). Программная оболочка рабочей станции выводит полученные данные в трех вариантах: стандартная маммограмма, серия изображений из 15 маммограмм, выполненных под различным углом, и реконструкция серии. В результате реконструкции формировалась серия изображений молочной железы параллельно приемнику излучения с шагом в 1 мм.

При просмотре каждого варианта изображений доступны все стандартные инструменты, применяемые в оценке

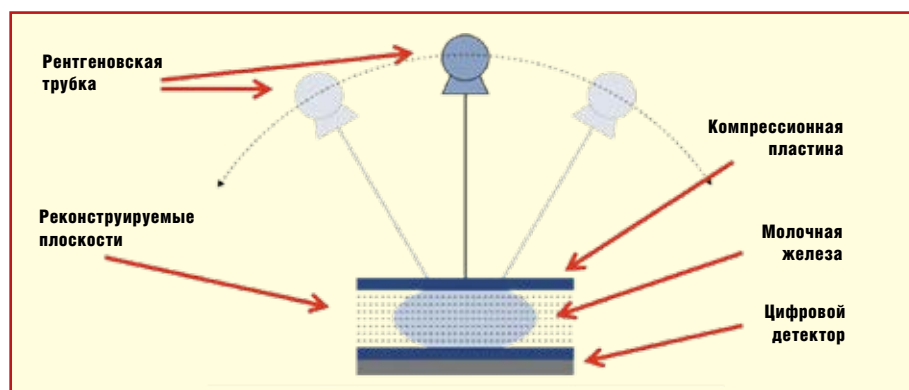


Рис. 1. Съемка серии снимков молочной железы в режиме томосинтеза

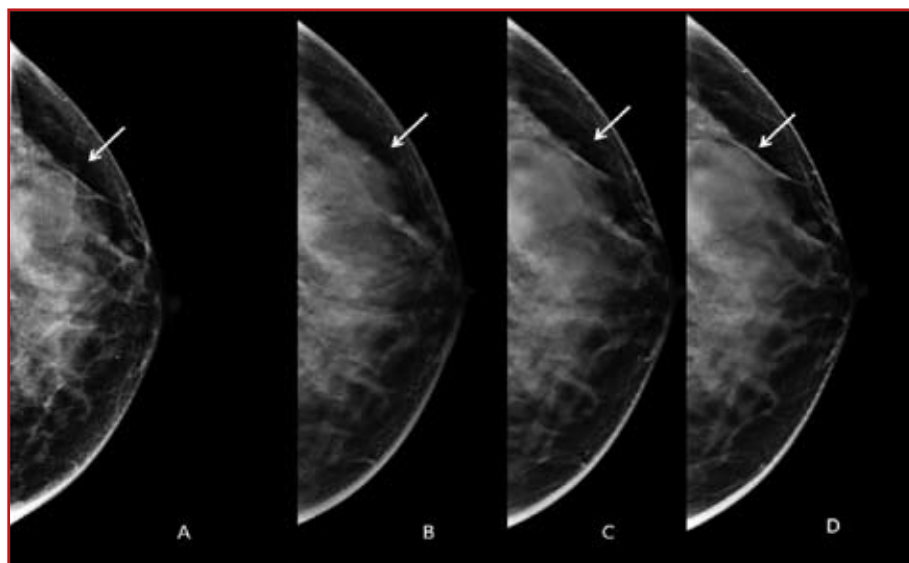


Рис. 2. Пациентка В., 37 лет. 2D (А) и 3D (В, С, D — послойные изображения) маммограммы правой молочной железы. Киста

цифрового изображения: увеличение, лупа, изменение контрастности и яркости, инверсия, измерение объектов и др.

Снимки в режиме томосинтеза производились в условиях пониженной экспозиции с уменьшением количества мАс (экспозиция измеряется произведением силы тока в рентгеновской трубке (мА) на выдержку (с) и выражается в миллиамперсекундах (мАс)) и той же мощности на рентгеновской трубке по сравнению со стандартной маммографией. Это позволяло практически не увеличивать эффектив-

ную дозу на пациента при выполнении серии из 15 снимков. Доза на ткань молочной железы составила в среднем как на серию томограмм, так и в стандартном 2D-режиме 1,2 мГр (эффективная доза излучения — 0,18 мЗв) [9].

Результаты

Методические особенности томосинтеза.

Всем пациенткам была выполнена маммография обеих молочных желез в двух проекциях в комбинированном режиме: в условиях компрессии молочной железы последовательно выполня-

лась серия «ТОМО» и стандартная маммография, после чего осуществлялась автоматическая декомпрессия. Получая таким образом изображения, врач имел возможность работать с тремя массивами данных одной проекции молочной железы. При выведении на один рабочий монитор обзорной маммограммы, а на другой реконструированных срезов молочной железы возможно сравнение изображений и выделение того среза, на уровне которого четче выявлялось образование, видимое на стандартной маммограмме. Также возможна оценка серии из 15 необработанных маммограмм при движении рентгеновской трубки на 15°. Просмотр стандартных маммограмм осуществлялся по схеме. Оценивалось сначала изображение в оригинальном размере, далее с 2-кратным увеличением последовательно по квадрантам (верхненаружный, верхневнутренний, нижневнутренний, нижненаружный) и в завершение в режиме инверсии. Далее прицельно с использованием «лупы» оценивались отдельные зоны интереса. На два монитора выводились сначала изображения обеих молочных желез в прямой проекции, затем — в косой проекции. Далее переходили в режим томосинтеза, где программа позволяла использовать те же инструменты просмотра.

С целью сравнения информативности стандартной маммографии и томосинтеза обследовано 160 женщин. У 24 выявлена фиброзно-жировая инволюция, у 136 — диффузная мастопатия различной степени выраженности. На стандартных маммограммах на фоне диффузных изменений узловые образования и кальцинаты выявлены у 128 пациенток (80%), в режиме томосинтеза у 135 (84%). Так, реконструкция изображения дала дополнительную информацию к стандартной маммографии у 9 больных, где у 5 из них из-за плотного фона непальпируемые образования не были выявлены. Участки, заподозренные на маммограммах 5 больных, напоминающие тяжистую перестройку, на серии срезов были исключены, поскольку их формированию способствовало наложение

Сравнительная оценка выявляемости изменений при стандартной маммографии и томосинтезе

Таблица

Методы исследования	Нозологические формы заболеваний, абс. число							
	Киста/фиброаденома		Рак		Узловая мастопатия	Перестройка структуры	Единичные кальцинаты	Скопления кальцинатов
	Единичная	Множественная	Узел	Скопления кальцинатов				
Маммография	17	23	7	5	10	13	33	20
Томосинтез	15	28	8	5	13	8	34	24
								Итого
								128
								135

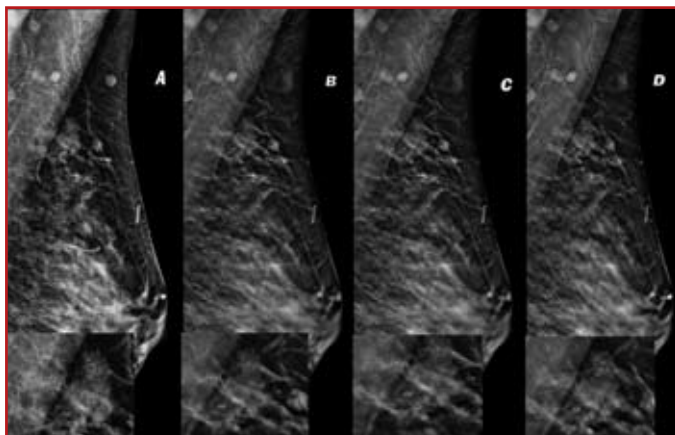


Рис. 3. Пациентка О., 46 лет. Маммограммы правой молочной железы. Рак молочной железы в виде скопления кальцинатов. 2D (А) и 3D (В, С, D) изображение

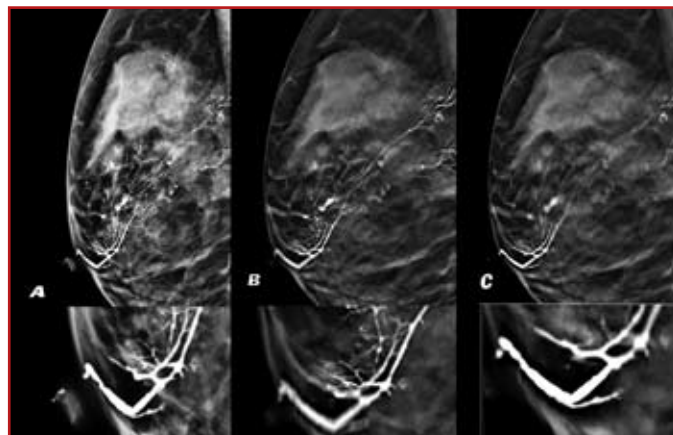


Рис. 4. Пациентка И. Дуктограмма молочной железы. 2D (А) и 3D (В, С — послойные сканы). Внутрипротоковые разрастания

изображения различных структурных элементов молочной железы. Режим томосинтеза позволял уточнить характер контуров выявленных непальпируемых образований. Так, у 13 женщин на маммограммах выявлены образования местами с нечеткими (7,8%) и лучистыми контурами (2,3%). При просмотре послойных изображений контуры этих образований четко визуализировались на протяжении всего объема, что дало возможность исключить подозрение на инфильтративный рост выявленных образований, благодаря четкости изображенных структурных элементов на каждом срезе (рис. 2).

Наибольшие сложности дифференциальной диагностики возникают при выявлении участков скопления микрокальцинатов. Важнейшей задачей является оценка их природы. У 20,5% (33) женщин выявлены единичные кальцинаты в молочных железах. Участки скопления кальцинатов на маммограммах выявлены в 12,5% случаев (20 женщин), при томосинтезе в 15% (24). У 9 человек изменения на отдельных срезах представлялись более убедительными, поскольку визуализировалось большее количество кальцинатов за счет исключения суперпозиции тканей (рис. 3). У 2 пациенток напротив, высокая плотность скопления обызвествлений была обусловлена наложением двух небольших полей кальцинатов средней величины, находящихся на разных срезах (на разных уровнях) (табл.).

Пациенткам с сецернирующими молочными железами выполнено 10 дуктографий. У 7 больных были выявлены внутрипротоковые изменения на серии томограмм, а классическая дуктография выявила изменения лишь у 5 больных (рис. 4). Благодаря отсут-

ствию эффекта суперпозиции тканей, послойная визуализация контуров протоков была более четкой, что позволило выявить большее количество дефектов наполнения в просвете млечного протока. Положительным моментом является возможность увидеть взаимное расположение протоков относительно друг друга. Это уточнило топическую диагностику внутрипротоковых разрастаний при наложении протоков друг на друга на двухмерной маммограмме.

При анализе изображений на серии томограмм в каждом срезе четко виден только тот проток, который расположен на уровне данного среза. Это дает возможность выявить мельчайшие дефекты наполнения вдоль стенки протока от 0,5 мм с высокой четкостью. А использование режима серии нативных изображений под различными углами позволяет оценить взаимное расположение протоков относительно друг друга и исследовать зоны разветвлений.

Выводы

1. Применение томосинтеза в лучевой диагностике заболеваний молочной железы расширяет возможности рентгенологического метода.
2. На 4% повышает информативность выявления узловых образований.
3. На 3% улучшает дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся скоплением кальцинатов.
4. Исключает потребность в проведении дополнительных исследований (прицельная маммография, дополнительные укладки).
5. Сокращает время обследования при несущественном повышении дозовой нагрузки.
6. Технология томосинтеза исключает в ряде случаев гипердиагностику, сни-

жая число инвазивных вмешательств для уточнения природы изменений.

7. Удлиняет интервалы мониторинга за счет повышения качества диагностики. ■

Литература

1. Рожкова Н. И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. М.: Медицина. 1993. 224 с.
2. Рожкова Н. И., Кочетова Г. П. Особенности работы маммографического кабинета с CR-комплексом для цифровой маммографии // Мед. техн. 2007. № 5. С. 32–35.
3. Amarpreet S. C., Joseph Y. Lo, Jay A. B., Ehsan S. Optimized image acquisition for breast tomosynthesis in projection and reconstruction space // Medical Physics. 2010, 37 (3). P. 1004–1016.
4. Shafer C. M., Samei E., Lo J. Y. The quantitative potential for breast tomosynthesis imaging // Medical Physics. 2010. Vol. 37. № 3: с. 1004–1016.
5. Gur D. Tomosynthesis: potential clinical role in breast imaging // AJR 2007. 189 (3). P. 616–623.
6. Good W. F., Abrams G. S., Catullo V. J., Chough D. M., Gannott M. A., Hakim C. M., Gur D. Digital breast tomosynthesis: a pilot observer study // AJR. 2008. 190 (4). P. 865–869.
7. Sidky E. Y., Pan X., Reiser I. S., Nishikawa R. M. Enhanced imaging of microcalcifications in digital breast tomosynthesis through improved image-reconstruction algorithms // Medical Physics. 2009. 11 (36). P. 4920–4932.
8. Wu G., Mainprize J., Yaffe M. Characterization of projection ordering in iterative reconstruction methods for breast tomosynthesis. Proceedings of International Workshop on Digital Mammography (IWDM). Springer, Berlin/Heidelberg. 2008. Vol. 9. P. 601–605.
9. Dance D. R., Young K. C., van Engen R. E. Further factors for the estimation of mean glandular dose using the United Kingdom, European and IAEA breast dosimetry protocols // Phys. med. biol. 2009. 54 (14). P. 4361–4372.



Эффективность препарата лактулозы в коррекции запора у беременных, на фоне терапии прогестероном

М. А. Визе-Хрипунова, кандидат медицинских наук, доцент

Н. В. Вознесенская, кандидат медицинских наук, доцент

ФГБОУ ВПО УлГУ Минобрнауки России,

ГУЗ ОКБ, Ульяновск

Ключевые слова: констипация, запор, беременные, дискинезия толстой кишки, гестация, стимулирование перистальтики, слабительное действие, тератогенность, дефекация, прогестерон.

Констипация (запор) — одна из самых распространенных гастроэнтерологических проблем у беременных. По данным различных статистических исследований — это самая частая патология кишечника при беременности, встречающаяся у 11–62% женщин [3, 6, 9, 12]. Так, по данным Lachgar с соавт. (1989), дискинезия толстой кишки была выявлена у 115 из 200 беременных женщин. Чаще всего запоры возникают в период с 17 до 36 недели гестации [4, 5, 10]. Трудно выделить какую-либо одну причину, которая приводит к запору

во время беременности. Как правило, здесь действует совокупность различных факторов [3, 5, 11]. Причиной задержек стула в I триместре беременности является повышенная продукция прогестерона и его метаболитов, которые активируют ингибирующий гастроинтестинальный гормон, ингибируют стимулирующие перистальтику вещества (гастрин, холецистокинин, энкефалины, субстанцию Р). Прогестерон действует расслабляюще не только на мускулатуру матки, но и на другие гладкомышечные органы: мочевыводящие пути, желудочно-кишечный тракт, что соответственно понижает двигательную активность кишечника. В поздние сроки беременность приводит к изменению топографо-анатомических характери-

стик матки, которая постепенно увеличивается в размерах и сдавливает органы брюшной полости. Это приводит к застойным явлениям и снижению перистальтики кишечника. В период с 16 по 36 неделю гестации также происходит снижение уровня мотилина. Прочие возможные механизмы запоров при гестации заложены в единстве системы кровоснабжения и нейрогуморальной регуляции матки и толстой кишки [4, 9]. Причинами запоров у беременных могут являться также изменение качества пищи, применение различных препаратов (прогестерон, препараты железа, токолитики).

Препараты, содержащие прогестерон, чаще всего применяются в период беременности при угрозе самопроиз-

вольного выкидыша. Для лечения привычного невынашивания эндокринного генеза часто применяется Дюфастон (дидрогестерон) — препарат, по своей структуре наиболее близкий к натуральному прогестерону. Оптимальная доза препарата Дюфастон в случае угрозы прерывания беременности 20 мг в сутки может при отсутствии эффекта безопасно повышаться вплоть до 60–100 мг в сутки. Побочным действием Дюфастона на организм беременной является его способность снижать моторную функцию кишечника, что приводит к возникновению запоров, повышению тонуса мускулатуры матки.

Длительный толстокишечный стаз может приводить к активации условно-патогенной микрофлоры, транслокации микробов и их токсинов через кишечную стенку, что также является фактором риска осложнений беременности и родов. При отсутствии адекватной терапии слабительным препаратом гестационный запор, в конечном итоге, является одним из факторов риска гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде [4, 7, 11]. Однако применение слабительных средств при беременности ограничено из-за различных побочных эффектов. Действие некоторых слабительных средств основано на стимулировании сокращения гладкой мускулатуры, которое во время беременности совсем не показано, так как усиливает угрозу прерывания беременности. Другие препараты требуют большого количества жидкости, что тоже нежелательно во время беременности, так как возрастает нагрузка на почки. Препараты сенны имеют тератогенный эффект. Препараты должны быть безопасны для плода, женщины и нормального течения беременности. Одним из таких препаратов является лактулоза. При ее производстве используется молочная сыворотка. Затем из лактозы производится лактулоза, которая представляет собой дисахарид фруктозы и галактозы. Это один из немногих слабительных препаратов, разрешенных и одобренных FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (The Food and Drug Administration)) (по: С. Thukral, J. Wolf) [6] к применению у беременных и относящийся к классу В (нет доказательств повреждающего действия на плод), так как не обладает тератогенным и эмбриотоксическим

эффектами. Препарат не оказывает отрицательного воздействия на тонус миометрия и электролитный баланс. Препарат обладает уникальным сочетанием осмотического и пребиотического эффектов, не расщепляется и не всасывается на протяжении всего ЖКТ, попадая в толстую кишку в неизменном виде, где под действием бифидо- и лактобактерий расщепляется до короткоцепочечных жирных кислот. В результате этого содержимое кишечника подкисляется и повышается осмотическое давление в толстой кишке, что предотвращает обратное всасывание воды и увеличивает кишечное содержимое. Увеличение биомассы сахаролитических бактерий также приводит к увеличению кишечного содержимого, которое вызывает усиление перистальтики. Тем самым осуществляется мягкая регуляция функции кишечника и развивается слабительное действие. Консультационным центром Ульмского университета (г. Баден-Вюртемберг (Германия)) проводилось исследование, охватившее около 100 тыс. беременных, по вопросу эффективности и переносимости лактулозы в лечении запоров. Не зарегистрировано никаких вредных последствий приема препарата в период беременности на плод. Исследователями сделан вывод о том, что лактулоза выступает в качестве наиболее предпочтительного беременными женщинами слабительного средства [7].

Эффективность и безопасность лактулозы в коррекции запоров у беременных широко представлена в многочисленных исследованиях [1, 4, 6]. Особый интерес представляют беременные, получающие препараты, содержащие прогестерон при угрозе самопроизвольного выкидыша. В этих случаях необходима особая осторожность в назначении слабительных средств. Как правило, эти пациентки не могут увеличить двигательную активность, выполнять физические упражнения, стимулирующие функцию кишечника, увеличить прием жидкости.

Целью исследования явилась оценка эффективности препарата лактулозы Нормазе® в коррекции запоров в ранние сроки беременности, возникших на фоне терапии прогестероном.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 45 беременных женщин в возрасте от 22 до 35 лет, проходивших стационарное обследование и лечение в отделении гинекологии Областной клинической больницы г. Ульяновска

с ноября 2009 г. по май 2010 г. Все пациентки находились в гинекологическом отделении в связи с угрозой выкидыша. Помимо традиционной терапии невынашивания (спазмолитики, витамины, седативные препараты) беременные получали препарат, содержащий прогестерон, — Дюфастон по 20 мг в сутки. Все пациентки страдали запорами.

Для коррекции функции кишечника в качестве слабительного использовали препарат лактулозы Нормазе® — один из немногих препаратов для лечения запора, который разрешен к применению во время беременности. Препарат оказывает гиперосмотическое, гипосмолитическое, слабительное действие, не влияя при этом непосредственно на слизистую оболочку и гладкую мускулатуру толстого кишечника.

Все обследованные беременные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту: 1-я (22 женщины) получали препарат в дозе 20 мл на ночь, 2-я (23 женщины) — 30 мл на ночь в течение 14 дней. Для оценки эффективности воздействия препарата на моторную функцию кишечника велась хронокарта частоты дефекаций, для оценки общего состояния, качественных показателей жизни проводилось анкетирование с помощью опросников САН и SF-36 (англ. The Short Form-36) до исследования и через 4 недели. Тест САН предназначен для оперативной оценки самочувствия, активности и настроения. Испытуемых просят соотнести свое состояние с рядом признаков по многоступенчатой шкале.

Опросник качества жизни SF-36 является стандартным тестом для оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья за предшествующие 4 нед [12]. Он может использоваться как в общей, так и в отобранной взрослой (старше 14 лет) популяции для оценки влияния заболевания или лечения на самочувствие и качество жизни, также как и для индивидуального мониторинга отобранных пациентов. Опросник состоит из 36 вопросов, сгруппированных в 9 категорий, оценивающих физическое и психическое здоровье. Шкала в каждой категории ранжируется от 0 до 100 (среднее значение подсчитывается на основе индивидуальных оценок в пределах каждой категории). Характер зависимости линейный: чем выше показатель шкалы, тем выше оценка качества жизни для каждой категории. Оценивалось влияние препара-

та на микробную флору кишечника и вагинального отделяемого.

Результаты и обсуждение

Средний возраст беременных женщин составил $27,8 \pm 3,5$ года, сроки беременности от 4–5 до 18 недель. 83,3% женщин имели срок беременности до 10 недель. Первородящих было 26, повторнородящих — 19. Все обследованные женщины страдали запорами продолжительностью от двух до 8 дней, в среднем 3,6 дня (0,27 дефекации в сутки). Дебют нарушения дефекации приходился в среднем на 6,2 недели беременности, т.е. в тот период, когда механический характер запоров исключен. Лишь 4 женщины отмечали наличие запоров до беременности и усиление их в период беременности.

На фоне приема препарата Нормазе® все пациентки отметили улучшение работы кишечника (0,88 дефекации в день). Однако эти результаты зависели от дозы препарата. Средняя частота дефекаций после назначения Нормазе® в дозе 20 мл/день составила 0,72 дефекации в день, а при приеме 30 мл/день — 1,1 дефекации в день. Препарат хорошо переносился, и лишь у одной пациентки из-за выраженного метеоризма доза была снижена с 30 мл/сутки до 20 мл/сутки.

Существенно изменились качественные показатели жизни женщин. До исследования отмечалось снижение показателей САН: самочувствия — 3,2 балла, активности — 3,2 балла, при хорошем настроении — 4,0 балла. На фоне лечения все показатели нормализовались и составили: самочувствие — 5,3 балла, активность — 4,7 балла, настроение — 5,7 балла. Аналогичные данные получены и по опроснику качества жизни SF-36. Исходно наиболее проблемными показателями явились ролевое физическое функционирование (7,1 балла), эмоциональное состояние (33,4 балла) и психическое здоровье (38,6 балла). Наилучший показатель — физическое функционирование — составил 62,2 балла. На фоне лечения запора препаратом Нормазе® и нормализации стула показатели качества жизни изменялись. По всем шкалам, кроме шкалы социального функционирования, отмечено их улучшение. Так, показатель «ролевое физическое функционирование» повысился до 21,4 балла, психическое здоровье до 61,1 балла, жизненная сила — 50,7 балла, против

38,6 исходно. Показатель общего здоровья достиг 66 баллов (исходно 56,3). Ухудшение социального функционирования (снижение с 44,7 до 37,7 балла), возможно, было связано с пребыванием в стационаре и изоляции от привычных социальных условий.

Анализ результатов микробиологического исследования кала у беременных женщин выявил изменения в биоценозе толстой кишки на исходном этапе обследования. Изучение кишечного микробиоценоза показало, что до начала приема Нормазе® у всех беременных с запорами отмечались явления дисбиоза: был снижен уровень бифидо- и лактобактерий. Основным нарушением явилось снижение численности бифидобактерий у 35 беременных (78%). Снижение уровня лактобактерий отмечено в 54% случаев. Через 4 недели после приема Нормазе® на фоне нормализации стула дефицит лактобактерий и бифидобактерий был устранен у 32 женщин (71%) и у 20 женщин (44%) соответственно.

При бактериоскопическом исследовании отделяемого влагалища мазки II степени чистоты выявлены у 15 женщин (33%), III степени — у 25 беременных (55%), при этом клинических проявлений воспалительного процесса не было, влагалищная флора смешанная в умеренном количестве. В 12% случаев был выявлен неспецифический вагинит, что потребовало дополнительной санации половых путей Бетадином. По окончании лечения Нормазе® мазки II степени чистоты были выявлены у 35 беременных (77,7%), III степени — у 10 женщин (22,3%). При бактериоскопии после лечения было выявлено большое количество эпителиальных клеток. Кроме того, была обнаружена тенденция к увеличению численности лактобактерий. Количество лейкоцитов составляло не более 10 в поле зрения. Ни в одном случае не наблюдалось появления или усугубления клинических признаков угрозы прерывания беременности, ухудшения общего самочувствия или нарастания степени тяжести преэклампсии. Более того, нормализация функции кишечника способствовала улучшению самочувствия пациенток, независимо от срока беременности и имеющих гестационных осложнений.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Препарат лактулозы Нормазе® благоприятно влияет на частоту дефе-

каций беременных, с запорами, развившимися в ранние сроки беременности на фоне терапии прогестероном.

2. Нормализация стула на фоне приема Нормазе® существенно улучшает качество жизни пациенток, нормализуя такие показатели, как самочувствие, активность, улучшает физическое и психическое здоровье беременных.
3. Назначение Нормазе® для устранения толстокишечного стаза при беременности на фоне приема Дюфастона способствует увеличению популяции бифидо- и особенно лактофлоры, уменьшению степени колонизации условно-патогенной микрофлоры.
4. Наиболее эффективная и безопасная доза Нормазе® для беременных — 30 мл/сутки. ■

Литература

1. Мельник Т. Н., Липовенко Л. Н. Лечение запоров у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003; 2: 2: 103–104.
2. Мурашкин В. В., Лебедева А. А., Вотякова Н. В. Амбулаторное ведение беременных, страдающих запорами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3: 4: 85–88.
3. Парфенов А. И. Понос и запор // Клиническая медицина. 1997. № 3. С. 53–60.
4. Парфенов А. И. Профилактика и лечение запоров у беременных // Гинекология. 2002. Т. 4, № 3, с. 14–17.
5. Подзолкова Н. М., Назарова С. В. Транзипег: новые возможности лечения толстокишечного стаза у беременных // Гинекология. 2004. Т. 6, № 6, с. 22–27.
6. Сокур Т. Н., Дубровина Н. В. Применение лактулозы в лечении запоров у беременных женщин // Consilium medicum. Гинекология. 2010. № 3. Т. 12, с. 38–41.
7. Шифрин О. С. Лактулоза в лечении функциональных запоров // РМЖ. 2010. Т. 18, № 13, с. 834–837.
8. Lachgar M., Morer I. Etude de l'efficacité et de la tolérance du lactulose dans la constipation chez la femme enceinte // RevFr Gynecol Obstet. 1985; 80: 663–665. 9. Lembo A., Camilleri M. Chronic constipation // N. Engl. J. Med. 2003, 349, 1360–1368.
10. Paille F. et al. An open six-month study of the safety of Transipeg for treating constipation In community medicine // J Clin Res. 1999; 2: 65–76.
11. Talley N. Definitions, epidemiology, and impact of chronic constipation // Rev. Gastroenterol Disord. 2004, 4 (suppl. 2), S3–S10.
12. Ware J. E., Kosinski M. SF-36 Physical and mental health summary scales: a manual for users of version 1, 2 nd edn. Lincoln: Quality Metric Incorporated, 2001.

Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии

В. Н. Прилепская, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Ледина, кандидат медицинских наук

ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова, Москва

Ключевые слова: заболевание молочной железы, масталгия, боль в груди, циклические боли, фиброзно-кистозная мастопатия, менструальный цикл, негормональные методы лечения, гомеопатия, натуральное сырье, комплексный гомеопатический препарат.

В последние годы отмечается высокая распространенность патологических состояний и заболеваний молочных желез. К таким состояниям относятся мастодиния или масталгия — односторонняя или двухсторонняя различная по интенсивности боль в молочных железах, которая может являться проявлением функциональных и органических заболеваний молочной железы [1, 11].

Масталгия может быть начальным признаком или одним из симптомов фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) [17] — наиболее распространенной доброкачественной патологии молочных желез. ФКМ встречаются у четверти женщины в возрасте до 30 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 45 лет [3, 7, 8].

Масталгия и/или мастодиния в зависимости от циклическости их возникновения классифицируются как нециклическая, циклическая и экстрамаммарная [24].

Нециклическая масталгия (не связанная с менструальным циклом) может возникать в результате травм, мастита, тромбоза, кист, предопухолевого и опухолевого процессов, во время беременности [26, 28]. Она может быть симптомом склерозирующего аденоза, аденомы и фиброаденомы, реактивного склероза соединительной ткани, рака молочной железы. Нециклическая масталгия может наблюдаться при приеме антидепрессантов, спиронолактона, метилдопа, резерпина, кетоконазола, метронидазола, а также при лечении гестагенами, кломифеном, эстрогенами и другими препаратами. Заместительная гормональная терапия и гормональная контрацепция у ряда женщин также могут явиться причиной ациклической масталгии, особенно в первые месяцы приема гормональных препаратов [13, 23, 28].

Связанные с менструальным циклом и возникающие во вторую фазу менструального цикла боли в молоч-

ных железах принято обозначать термином «циклическая масталгия». Циклические боли возникают более чем у 2/3 женщин, беспокоят женщину на протяжении семи и более дней лютеиновой фазы менструального цикла, являясь одним из ведущих симптомов предменструального синдрома [20] и обусловленных наличием эндокринно-обменных нарушений, возникающих у женщин с этой патологией.

Экстрамаммарная, несвязанная с молочной железой боль в груди может быть вызвана воспалением костнохрящевых сочленений позвоночника, остеохондрозом, плечелопаточным периартритом, межреберной невралгией [11].

Масталгия может быть начальным или одним из основных симптомов ФКМ, предрасположенность к которой может быть обусловлена семейным анамнезом, перенесенными ранее заболеваниями молочной железы, паритетом, особенностями менструальной функции, длительностью лактации, перенесенными гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями, эндокринными нарушениями, социально-бытовыми и некоторыми другими факторами [12].

Мастопатия — это обобщенное название доброкачественных изменений молочных желез, значительно отличающихся между собой по анатомическим признакам, клиническим проявлениям и опасности малигнизации [14]. По определению ВОЗ (1984) мастопатия — это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся нарушением соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов, широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы.

Наряду с термином «мастопатия» для обозначения этого патологического состояния употребляются термины «диффузная фиброзно-кистозная мастопатия», «диффузная кистозная мастопатия», «дисплазия молочной железы» [16]. В отечественной литературе чаще используются термины «мастопатия», «фиброзно-кистозная мастопатия», «фиброаденоматоз», «дисгормональная гиперпла-

зия молочной железы» и «дисгормональные заболевания молочных желез» [9].

Впервые кистозная болезнь молочной железы была описана Соорег в 1829 году. Термин «серозно-кистозная опухоль молочной железы» для определения мастопатии в 1840 году предложил R. Brodi, а в 1892 Schimmelbusch было предложено называть это патологическое состояние «кистозной аденомой».

Основным проявлением масталгии является односторонняя или двухсторонняя различной интенсивности боль в молочных железах. Основные проявления ФКМ — различные по интенсивности боли в одной или обеих молочных железах, возникающие чаще всего во второй половине менструального цикла и исчезающие с началом менструаций или в первые дни менструации. Боли могут иррадиировать в подмышечную область, плечо и лопатку, у некоторых женщин боли носят характер постоянных, независимых от фазы менструального цикла. Женщину могут беспокоить нагрубание (мастодиния), отечность и увеличение объема груди. Иногда появляются кровянистые, серозные, молочные, или гнойные выделения из сосков. У некоторых женщин болезнь протекает бессимптомно, и к врачу женщины обращаются в случае обнаружения в железах уплотнений [9].

Для диагностики патологических состояний и заболеваний молочных желез рекомендуется проводить мануальное обследование в комплексе с инструментальными методами, включающими клиническое исследование, маммографию, ультразвуковое исследование и другие методы (радиотермометрия), направленные на исключение в молочных железах опухолевых процессов.

Терапия функциональных, дисгормональных и органических заболеваний молочных желез должна обязательно включать в себя устранение причин, приводящих к развитию патологических процессов в молочных железах. Своевременное и эффективное лечение является не только залогом сохранения здоровья женщин, но и позволяет сохранить женскую индивидуальность, психологическое равновесие (Прилепская В. Н., 2003).

В настоящее время нет единых стандартов обоснованной патогенетической терапии функциональных состояний и доброкачественных заболеваний молочных желез. Для их лечения используется широкий спектр лекарственных препаратов, имеющих различную направленность. Это гомеопатические, растительные, витаминные, общеукрепляющие средства, препараты, нормализующие психоэмоциональное состояние, гормональные препараты.

Негормональные методы лечения можно условно разделить на несколько групп:

- гомеопатическая терапия;
- фитотерапия;
- витаминотерапия;
- препараты йода;
- психотропные препараты;
- нестероидные противовоспалительные средства;
- витамины;
- ферментные препараты;
- иммуномодулирующие препараты;
- физиотерапевтические процедуры;
- другие препараты [15].

В течение длительного времени для лечения дисгормональной патологии молочных желез использовались

препараты йода, сборы трав и витаминные комплексы. Однако препараты йода назначались без учета состояния щитовидной железы. Травяные сборы, как правило, оказывая мочегонный эффект, не могли назначаться на длительное время, кроме того, при траволечении могли наблюдаться аллергические реакции на компоненты сборов и различные растения. Применение гормональных препаратов также связано с определенными сложностями. При приеме эстроген-гестагенных препаратов повышается, хотя и в незначительной степени, риск развития сосудистых и тромботических осложнений. Гормональные препараты не рекомендуются курящим женщинам старше 35 лет, имеющим тромботические осложнения в анамнезе, страдающим тяжелой формой сахарного диабета, тяжелыми заболеваниями печени и при некоторых других заболеваниях.

В этих ситуациях перспективным направлением консервативной терапии патологии молочных желез в настоящее время является применение гомеопатических средств.

Гомеопатия — это метод или система лечения острых и хронических заболеваний при помощи специально приготовленных лекарств, содержащих очень малые дозы активных компонентов, которые в больших дозах вызывают подобные болезненные проявления. Главным отличием гомеопатии от научной медицины является то, что если в академической медицине применение препаратов является этио- и патогенетически обоснованным, то в гомеопатии действие препаратов направлено на поддержание и активацию защитных сил организма, помогая организму самостоятельно справиться с недугом. Для гомеопатии характерным является строго индивидуальный подход к пациенту и представление о любой болезни как о страдании всего организма в целом [4].

Для приготовления гомеопатических лекарств используется натуральное сырье растительного, животного и неорганического происхождения, поэтому гомеопатические средства практически не оказывают побочных эффектов и показаны для лечения широкого спектра патологических состояний.

Результаты исследования гомеопатического препарата Мастодион в лечении масталгии, его высокой эффективности и хорошей переносимости были представлены ранее нами и другими учеными и клиницистами. По данным наших исследований эффективность Мастодиона при лечении масталгии, обусловленной приемом комбинированных оральных контрацептивов, составила более 60% [5, 6].

Действие гомеопатического препарата Мастопол, как и других гомеопатических препаратов, связано с тем, что в его состав в достаточно высоких гомеопатических разведениях включены следующие активные компоненты:

- *Conium maculatum* (*Conium*) — кониум макулатум C6—0,075 г;
- *Thuja occidentalis* (*Thuja*) — туя окциденталис C6—0,075 г;
- *Hydrastis canadensis* (*Hydrastis*) — гидрастис канаденсис C3—0,075 г;
- *Calcium fluoratum* — кальций флюоратум C6—0,075 г.

Conium maculatum, или болиголов пятнистый, содержит алкалоиды, главными из которых является кониин, а также метилкониин, конидрин, псевдоконидрин, коницеин. В народной медицине болиголов применяется как успокаивающее, противосудорожное, противовоспалительное и болеутоляющее средство. Болиголов использу-

ется при болезненных состояниях, сопровождающихся судорогами или спазмами (хорее, эпилепсии, коклюше, мигрени), а также при желудочных и кишечных коликах, анурии, анемии, дисменорее. Традиционно спиртовую настойку из свежего растения применяли как одно из самых лучших средств от рака, при увеличении лимфатических узлов, при золотухе, малокровии и ряде других состояний [2].

Thuja occidentalis (туя, или жизненное дерево) — содержит активные компоненты монотерпены — туйон, изотуйон, фенхон, сабины, альфа-пинен и другие монотерпены, а также борнеол, туювую и муравьиную кислоты [25]. Различные части растения туи широко используются в народной медицине для лечения доброкачественных опухолей кожи, кондилом и папиллом, бородавок, полипов. Имеются сообщения о применении настоев и отваров листьев и коры туи в качестве потогонного, мочегонного средства, применяемого для лечения простуды, кашля, лихорадки, головной и зубной боли, ревматизма [22]. Экспериментальные исследования, проведенные Sunila E. S., Kuttan G. (2006), Biswas R. et al. (2011) показали, что экстракт туи обладает антиканцерогенной, апоптоз-индуцирующей активностью [29, 19]. Туя в гомеопатию была введена Ганеманом в 1818 году и в настоящее время очень широко используется для приготовления гомеопатических препаратов [27].

Hydrastis canadensis — желтокорень канадский. Лекарственное сырье из желтокорня канадского содержит изохинолиновые алкалоиды — берберин, гидрастин и канадин. Препараты из этого растения обладают выраженным тонизирующим действием, стимулируют иммунную систему, способствуют выделению желудочного сока, улучшению аппетита. Применяют желтокорень канадский в форме жидкого экстракта при внутренних кровотечениях, а также как тонизирующее, противовоспалительное и гипотензивное средство [18]. Желтокорень считается одним из наиболее активных естественных антибиотиков [21].

В связи с вышеизложенным представляет интерес комплексный гомеопатический препарат Мастопол, который содержит вещества из перечисленных растений. Мастопол применяется по 1 таблетке 3 раза в день за полчаса до еды или через 1 час после еды сублингвально. Курс лечения составляет 8 недель с возможностью продления или повторения лечения по согласованию с врачом.

Эффективность Мастопола при лечении ФКМ у пациенток репродуктивного возраста была изучена Тагиевой Т. Т. (2004).

Так, по результатам проведенного на базе ФГБУ НЦАГиП им. В. И. Кулакова исследования у 70% женщин, получающих Мастопол (30 женщин, средний возраст включенных $39,1 \pm 0,1$ года), наблюдалось ослабление признаков фиброзно-кистозной болезни к второму месяцу лечения, которое проявлялось уменьшением плотности, тяжести и напряжения ткани молочных желез. По данным УЗИ после двух месяцев лечения у 60% женщин было получено объективное подтверждение положительной динамики, выражающееся в уменьшении размеров кистозных образований (исходные размеры кист были не более 1,2 см в диаметре). К второму месяцу наблюдения у 60% женщин, получавших Мастопол, наблюдался наиболее выраженный лечебный эффект в виде исчезновения масталгии. У оставшихся 40% наблюдалось уменьшение интенсивности симптомов масталгии до умеренно выраженной и слабой.

Безопасные маммо-технологии

Мастопол®

НЕГОРМОНАЛЬНОЕ
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО
ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
МАСТОПАТИИ И МАСТОДИНИИ

БЕЗОПАСЕН*

- Природного происхождения
- Без побочных эффектов и лекарственных взаимодействий
- Не образует токсических метаболитов и не депонируется в тканях организма

ЭФФЕКТИВЕН*

- Комплексное действие на факторы риска развития мастопатии
- Устраняет масталгию за 4 недели
- Курс лечения — 8 недель

Результаты исследования: Мастопол — препарат для профилактики

Мастопол®
МАСТОПАТИЯ
60 таблеток (доз)

Горячая линия:
8-800-333-999-1
www.mastopol.ru

Алкой
ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА
www.alkoy.ru

Регистрационный номер ЛС - 001893 от 01.04.2011

* Отчет «О результатах клинического исследования комплексного гомеопатического препарата Мастопол у больных с фиброзно-кистозной заболеванием», Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии имени академика В.И.Кулакова, Москва, 2005 год.

За время лечения лекарственным препаратом Мастопол ни в одном случае серьезных нежелательных явлений и реакций зарегистрировано не было. По оценке пациенток в 90% случаев эффект от лечения препаратом Мастопол оценивался как «хороший» и «очень хороший» [10].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности гомеопатических препаратов в лечении масталгии и мастопатии у женщин репродуктивного возраста. Лечебный эффект проявлялся после четырех недель приема препарата Мастопол [9]. Главным достоинством гомеопатических препаратов было быстрое устранение болевых симптомов и высокая эффективность в лечении, подтвержденная клиническими и лабораторными данными, что позволяет рекомендовать Мастопол и другие гомеопатические препараты для лечения определенных доброкачественных патологических состояний молочных желез. При этом обследование и лечение, особенно при выявлении органических поражений, следует проводить в специализированных лечебных учреждениях или с привлечением маммологов. ■

Литература

1. Балан В. Е. Коррекция различных состояний, обусловленных гиперпролактинемией, растительными препаратами // Consilium medicum. 2007. № 6. С. 80–84.
2. Беффа М. Т. Лекарственные растения (справочник). М.: АСТ Астрель. 2005. 255 с.
3. Бурдина Л. М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов // Маммология. 1993. № 1. С. 4–11.
4. Клер Г. Гомеопатия. М., 2000. 608 с.
5. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Масталгия: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. 2011. Т. 13. № 5. С. 66–69.
6. Ледина А. В., Прилепская В. Н. Масталгия. Лечение Vitex agnus castus // Доктор.ру. 2012. № 1. С. 13–19.
7. Летягин В. П. и соавт. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез. М.: Рондо, 1997. 287 с.
8. Мустафин Ч. К. Применение витаминов-антиоксидантов при мастопатии // Гинекология. 2011. Т. 13. № 4, с. 70–72.
9. Мустафин Ч. К. Комплексная диагностика и лечение диффузной мастопатии // Лечащий Врач. 2011. № 11. С. 32–35.
10. Отчет о результатах клинического исследования комплексного гомеопатического препарата «Мастопол» у больных с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез. М., 2005. 10 с.
11. Прилепская В. Н. и соавт. Масталгия у женщин репродуктивного возраста: клиника, диагностика, лечение // Гинекология. 2003. Т. 5. № 4, с. 20–24.
12. Практическая гинекология / Под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова и проф. В. Н. Прилепской. М.: МЕД-пресс. 2001. С. 125–176.
13. Руководство по контрацепции. Под ред. проф. Прилепской В. Н. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2010. 444 с.
14. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
15. Тагиева Г. Т. Мастопатия: негормональные методы лечения // Гинекология. 2004. Т. 6, № 5.
16. Хайленко В. А. и соавт. Дисплазия молочной железы (фиброзно-кистозная болезнь). М., 1999. 32 с.
17. Ayers J. W., Gidwani G. P. The «luteal breast»: hormonal and sonographic investigation of benign breast disease in patients with cyclic mastalgia // Fertil Steril. 1983. Dec. V. 40. № 6. P. 779–784.
18. Berberine // Altern Med. Rev. 2000, Apr. V. 5. № 2. P. 175–177.
19. Biswas R. et al. Thujone-Rich Fraction of Thuja occidentalis Demonstrates Major Anti-Cancer Potentials: Evidences from In Vitro Studies on A375 Cells // Evid. Based. Complement Alternat. Med. 2011. 568148.
20. Breast pain: mastalgia is common but often manageable // Mayo Clin Health Lett. 2000. April. V. 18. № 4. P. 6.
21. Cech N. B. et al. Quorum Quenching and Antimicrobial Activity of Golden Seal (Hydrastis canadensis) against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) // Planta Med. 2012, Sep. V. 78. № 14. P. 1556–1561.
22. Chang L. C. et al. Bioactive constituents of Thuja occidentalis // J. Nat Prod. 2000 Sep. V. 63. № 9. P. 1235–1238.
23. Davies G. C. et al. Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene // Obstet Gynecol. 1999. № 93. P. 558–565.
24. Davies E. L. et al. The long-term course of mastalgia // J. R. Soc. Med. 1998. № 91. P. 462–464.
25. Naser B. et al. Thuja occidentalis (Arbor vitae): A Review of its Pharmaceutical, Pharmacological and Clinical Properties // Evid Based Complement Alternat Med. 2005. 2. № 1. P. 69–78.
26. Olawaiye A. et al. Mastalgia: a review of management // J. Reprod. Med. 2005. V. 50. № 12. P. 933–939.
27. Rajatrashmi, Sarkar M., Vikramaditya. Pharmacognostic Studies of Thuja Occidentalis Linn. A Good remedy for warts & tumours, used in Homeopathy // Anc. Sci. Life. 1999 Jul. V. 19. № 1–2. P. 52–58.
28. Smith R. L. et al. Evaluation and management of breast pain // Mayo. Clin. Proc. 2004. V. 79. № 3. P. 353–372.
29. Sunila E. S., Kuttan G. A preliminary study on antimetastatic activity of Thuja occidentalis L. in mice model Immunopharmacol // Immunotoxicol. 2006. V. 28. № 2. P. 269–280.

**Вейновские
Чтения**
9-я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ
АКАДЕМИКА А.М.ВЕЙНА

15-16

**ФЕВРАЛЯ
2013 г.**

Новое место проведения –
Холидей Инн Сокольники

Москва, ул. Русаковская, 24

vein.paininfo.ru vc@paininfo.ru

Реклама

Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение.

Роль антифиброзирующей терапии

А. Л. Унанян, доктор медицинских наук, профессор

Ю. М. Коссович

ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, женщины репродуктивного возраста, хронический эндометрит, инфекционный агент, инвазивная манипуляция, бесплодие, невынашивание беременности, синдром Ашермана, гиперплазия соединительной ткани, коррекция иммунитета, антиоксиданты, гиалуронидаза.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), регистрируемые у 60–65% женщин репродуктивного возраста, чрезвычайно неблагоприятно влияют на их репродуктивную функцию, обуславливая развитие синдрома хронической тазовой боли — в 24%, бесплодия — в 40%, невынашивания беременности — в 45% и экстрагенитальной беременности — в 3% случаев [15].

Среди ВЗОМТ важная роль отводится хроническому эндометриту (ХЭ) [18, 25]. По данным разных авторов, распространенность ХЭ варьирует от 10% [1] до 85% [22], что обусловлено определенными трудностями диагностики, клинической и морфологической верификации этого заболевания. Частота встречаемости ХЭ имеет тенденцию к неуклонному росту, что связано с широким использованием внутриматочных средств контрацепции, а также с ростом числа аборт и различных внутриматочных вмешательств [19, 20, 27]. В 80–90% случаев ХЭ выявляется у женщин детородного возраста (средний возраст заболевших — 36 лет) и обуславливает у них нарушения менструальной и репродуктивной функций, приводя, в конечном итоге, к развитию бесплодия, неудачам в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ), невынашиванию беременности и осложненному течению гестационного процесса и родов [16, 31].

Большую роль в развитии ХЭ играют инфекционные агенты. На сегодняшний день ХЭ рассматривается как клиничко-морфологический синдром, при котором вследствие персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфологические и функциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [20].

В 95% случаев ХЭ является первичным, развиваясь непосредственно в эндометрии за счет внедрения экзогенных штаммов микроорганизмов, передающихся половым путем, или размножения условно-патогенной микрофлоры в эндометрии после внутриматочных лечебных и диагностических манипуляций. Лишь в 5% случаев эндометрит носит вторичный характер, развиваясь при попадании инфекции в эндометрий из экстрагенитальных очагов гематогенным, лимфогенным или нисходящим путями [14].

Согласно современным представлениям, факторами риска развития ХЭ являются инвазивные манипуляции в полости матки (аборт, гистероскопия, диагностическое выскабливание, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, введение внутриматочных контрацептивов, внутриматочная инсеминация, ЭКО и др.), послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения, заболевания мочевыводящей системы, хронический сальпингоофорит в анамнезе, наличие какой-либо иной гинекологической патологии (миома матки, гипер- и гипопластические процессы эндометрия, полипы эндометрия

и цервикального канала, чаще всего, железисто-фиброзные), а также перенесенные операции на органах малого таза [13, 20].

В основе современной классификации ХЭ лежат различные этиологические факторы этого заболевания, с учетом которых принято выделять неспецифический и специфический ХЭ [22]. В первом случае специфическая микрофлора в клетках слизистой оболочки тела матки не выявляется, а к развитию неспецифического воспаления в эндометрии предрасполагают длительная внутриматочная контрацепция, длительно нелеченый вялотекущий бактериальный вагиноз (восходящий путь инфицирования эндометрия), лучевая терапия органов малого таза, а также ВИЧ-инфекция. Специфический ХЭ может быть хламидийной, вирусной (вирус простого герпеса — ВПГ, цитомегаловирус — ЦМВ, энтеровирусы), бактериальной (возбудители туберкулеза, гонореи, менингита, сифилиса), микоплазменной, грибковой, протозойной (токсоплазма, шистосома) и паразитарной этиологии, а также может развиваться на фоне саркоидоза. По данным В.И. Краснополянского и соавт. (2004), спектр генитальной инфекции, выявленной при ПЦР-диагностике отделяемого из цервикального канала и полости матки у пациенток с ХЭ, включает в себя: хламидиоз — в 14,9% случаев, генитальный герпес — в 33,6%, уреоплазмоз — в 37,8%, микоплазмоз — в 11,6%, ЦМВ — в 18,9% случаев [9].

Важная роль в развитии ХЭ на сегодняшний день принадлежит облигатно-анаэробным микроорганизмам — бактероидам и пептострептококкам — в соче-

тании с микроаэрофилами — микоплазмами и гарднереллами, а также факультативно-анаэробным микроорганизмам, таким как эшерихии, энтерококки, стрептококки группы В [2, 13]. Так, при невынашивании беременности, ассоциированной с ХЭ, вирусно-бактериальная контаминация эндометрия выявляется у 55,8% женщин, тогда как чистая бактериальная обсемененность эндометрия верифицируется только у 12,3% пациенток, а моновирусная контаминация эндометрия, преимущественно ВПГ или ЦМВ, — у 31,9% женщин.

Среди персистирующих вирусов в генезе ХЭ наибольшее значение имеют герпес-вирусные (ВПГ, *Herpes zoster* и ЦМВ), энтеровирусные (вирусы Коксаки А и В) и аденовирусные инфекции. По данным Л. С. Лазоревской и соавт. (1992), вирусы Коксаки А выявляются у 98%, Коксаки В — у 74,5%, энтеровирусы — у 47,1%, ЦМВ — у 60,8% и ВПГ — у 56,9% женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) [12].

К основным клиническим симптомам, выявляемым у пациенток с ХЭ, относятся маточные кровотечения циклического характера и/или перименструальные кровянистые выделения из половых путей, болевой синдром, диспареуния, серозные и гнойные выделения из половых путей, значительно снижающие качество жизни женщин с этим заболеванием [1, 22]. Кроме того, длительное мало- или асимптомное течение ХЭ может привести к нарушению репродуктивной функции в виде ПНБ и бесплодия. Важно отметить, что при изолированном ХЭ без сочетанной гинекологической патологии в клинической картине заболевания преобладают нарушения менструального цикла и периодические тянущие боли в низу живота [16]. С другой стороны, при сочетании ХЭ с простой типичной гиперплазией эндометрия ведущими в клинической картине симптомами являются нарушения менструальной функции и невынашивание беременности, а у пациенток с ХЭ и железисто-фиброзным полипом эндометрия наиболее часто встречаются кровотечения по типу метроррагии и болевой синдром [16].

Болевой синдром при ХЭ выявляется у 33–89% женщин в виде периодических, реже постоянных, тянущих болей внизу живота и диспареунии [13, 16, 25]. Учитывая современные особенности течения ХЭ с преобладанием стертых форм заболевания, в последнее время все

чаще основным клиническим признаком ХЭ является нарушение репродуктивной функции в виде бесплодия, включая неэффективность ЭКО, и ПНБ [1, 7, 23, 30]. Л. Н. Кузьмичев (2002) указывает на корреляцию ХЭ с высокой частотой неудач программ ЭКО и репродуктивных потерь в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [11]. По данным разных авторов, частота ХЭ у женщин с бесплодием колеблется от 12,3% до 60,4% [7, 8, 16, 23, 30], являясь единственной причиной бесплодия в 18,8% случаев [19]. Соотношение первичного бесплодия к вторичному у женщин с гистологически подтвержденным ХЭ составляет от 1:1,5 до 1:2,4 случая. У пациенток с несколькими неудачными попытками ЭКО в анамнезе частота выявления ХЭ достигает 80%, причем среднее количество неудач в программах ВРТ равно $3,1 \pm 0,4$ на одну женщину [19]. По данным Г. Т. Сухих и А. В. Шуршалиной (2010), ХЭ является единственной верифицированной причиной невынашивания беременности в 47,4–52,1% случаев [19], тогда как при ПНБ, по данным разных авторов, частота выявления ХЭ колеблется в диапазоне от 33% до 86,7% случаев вне зависимости от клинической картины прерывания беременности [15].

На начальных этапах течения ХЭ за счет наличия определенного компенсаторного механизма параметры рецептивности эндометрия сохраняются на достаточном для реализации репродуктивных задач уровне. Эффективность функционирования этого механизма определяется активностью иммунной системы, адекватностью стероидной регуляции, наличием сочетанной гинекологической патологии, а также характеристиками самого повреждающего агента. Длительная персистенция микробных агентов в эндометрии вызывает изменение антигенной структуры инфицированных клеток как за счет собственно инфекционных антигенов, включаемых в структуру поверхностных мембран, так и за счет образования новых клеточных антигенов, детерминированных клеточным геномом [10]. В результате развивается иммунный ответ на гетерогенизированные аутоантигены по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, приводя к появлению аутоантител и развитию хронической формы ДВС-синдрома [28]. Последнее вызывает возникновение локальных микротромбозов и инфарктов в области плацентации с последующей отслойкой плодного яйца/плаценты, что в сово-

купности с повреждающим действием самого инфекционного агента, гормональным дисбалансом и воздействием аутоантител приводит к срыву механизмов локальной резистентности, что клинически проявляется в виде патологии репродукции [15].

Нарушение механизмов локальной резистентности способствует персистенции микробных агентов в эндометрии, инициируя хроническое течение воспалительного процесса.

Таким образом, причинами хронического течения (хронизации) воспалительного процесса в эндометрии являются:

- отсутствие своевременной диагностики и лечения;
- длительная персистенция инфекционного агента;
- длительная стимуляция иммунных клеток;
- незавершенность заключительной фазы воспаления;
- эволюция микробных факторов, с преобладанием доли вирусной и условно-патогенной микрофлоры;
- хронический эндоцервицит;
- нарушения тканевого гомеостаза;
- повышенная регенерация ткани.

Важно подчеркнуть, что длительное течение ХЭ сопряжено с развитием вторичных морфофункциональных изменений эндометрия, заключающихся в активации склеротических процессов с повреждением экстрацеллюлярного матрикса, нарушением медиаторных межклеточных взаимодействий, изменением ангиоархитектоники ткани и развитием ее ишемии [19]. При этом в большинстве случаев при гистологическом исследовании эндометрия выявляется «неполноценная морфологическая картина ХЭ», а вследствие нарушенного иммунного барьера со временем часто происходит смена ведущего микробного агента в сторону преобладания условно-патогенной микрофлоры. Подобные особенности создают определенные трудности в решении вопроса о необходимости назначения антибактериальной терапии, особенно в тех случаях, когда выявление патогена в полости матки затруднительно.

Остается актуальной и требует дальнейшего совершенствования с учетом современных знаний и возможностей проблема научно обоснованной терапии заболевания. Лечение ХЭ должно быть комплексным, этиологически и патогенетически обоснованным, поэтапным и базироваться на результатах максимально тщательного и точ-

ного обследования состояния эндометрия. Большинство ученых сходятся во мнении о целесообразности проведения комплексной терапии ХЭ в два этапа [20, 21].

Сущность первого этапа заключается в элиминации повреждающего эндометрий микробного фактора и/или снижении активности вирусной инвазии посредством проведения этиотропной терапии антибиотиками широкого спектра действия, анаэробными средствами и/или противовирусными препаратами. При стерильных посевах эндометрия или невозможности проведения микробиологического исследования у пациенток с признаками ХЭ допустимо проведение эмпирической антибактериальной и противовирусной терапии препаратами широкого спектра действия со сменой групп препаратов в течение нескольких курсов в случае необходимости.

Цель второго этапа лечения ХЭ заключается в восстановлении морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения результатов вторичных повреждений ткани — коррекции фиброзирующих и склеротических процессов, последствий ишемии, восстановлении гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. Характер терапии ХЭ на данном этапе зависит от морфологического состояния эндометрия и наличия сочетанной гинекологической патологии. Первый аспект сводится к выраженности воспалительной реакции и наличию обширных участков склероза и/или атрофии в эндометрии, что определяется длительностью течения ХЭ и приводит к нарушению рецептивности эндометрия при продолжительности заболевания более 2 лет [20].

Несмотря на разнообразие предлагаемых вариантов фармакологической коррекции, лечение ХЭ сопряжено со значительными методическими и практическими трудностями. ХЭ характеризуется нарушением ангиоархитектоники эндометрия, в частности, имеет место склерозирование стенок сосудов и образование периваскулярного склероза вокруг спиральных артерий и в базальных отделах эндометрия, что приводит к развитию ишемии эндометрия. По данным ряда авторов [21], в патогенезе нарушения ангиоархитектоники при ХЭ имеют значение хроническое воспаление с повреждающим действием воспалительного инфильтрата, патологическая регенерация и склероз, связанный с действием провоспалительных цитокинов [17].

Одним из грозных осложнений ХЭ является синдром Ашермана. Синдром Ашермана — комплекс симптомов нарушений менструальной и детородной функций, обусловленных внутриматочными синехиями. Внутриматочные синехии образуются вследствие травматизации слизистой оболочки матки, чаще при лечебно-диагностических выскабливаниях стенок полости матки, аборте, особенно на фоне ХЭ. Выраженный спаечный процесс приводит не только к деформации полости матки, а иногда облитерации всей полости, при этом эндометрий подвергается атрофическим изменениям и, как следствие, развиваются вторичные аменорея и бесплодие. Появление вышеуказанных симптомов у женщин, перенесших внутриматочное вмешательство, позволяет предположить синдром Ашермана, для которого характерна отрицательная проба с эстрогенами и прогестероном — отсутствие менструальноподобного кровотечения. Эффективным диагностическим методом исследования является гистероскопия, позволяющая четко визуализировать внутриматочные синехии, деформацию или облитерацию полости матки.

Лечение больных с синдромом Ашермана оперативное, проводят рассечение синехий под контролем гистероскопа с последующим введением в полость матки внутриматочного контрацептива, далее назначается антифиброзирующая и циклическая гормональная терапия с тем, чтобы подавить патологический рост соединительной ткани и провести стимуляцию функциональной активности эндометрия. После 3–6 месяцев консервативной терапии внутриматочный контрацептив удаляется.

С целью повышения клинической эффективности комплексной терапии ХЭ необходимо четкое понимание механизмов нарушения иммунного гомеостаза, патологического роста соединительной ткани, фиброзирования и склерозирования при хроническом воспалительном процессе эндометрия с целью осуществления терапии, направленной на коррекцию указанных процессов, являющихся одним из ключевых звеньев патогенетической цепи, приводящих к нарушению репродуктивной функции при ХЭ.

Главные компоненты внеклеточного матрикса рыхлой соединительной ткани — протеогликаны, гликопротеиды, волокна соединительной ткани и другие гликоконъюгаты. Наиболее широко

представленным компонентом в составе внеклеточного матрикса соединительной ткани из гликоконъюгатов является гиалуроновая кислота, которая синтезируется в основном фибробластами.

Гиалуроновая кислота — несulfированный гликозаминогликан, входящий в состав соединительной ткани и являющийся одним из основных компонентов внеклеточного матрикса. Гиалуроновая кислота деградируется семейством ферментов, называемых гиалуронидазами — термин был впервые предложен еще в 1940 г. Karl Meyer. В организме человека существуют, по меньшей мере, семь типов гиалуронидазоподобных ферментов, некоторые из которых являются супрессорами опухолеобразования.

Гиалуронидазы обладают способностью увеличивать проницаемость тканей за счет снижения вязкости мукополисахаридов, входящих в их состав, так, например, тестикулярная гиалуронидаза, содержащаяся в сперматозоидах, способствует процессу оплодотворения яйцеклетки.

Следует отметить, что компенсаторное повышение активности гиалуронидазы происходит при воспалении, отеке, а потеря активности гиалуронидазы приводит к накоплению гиалуроновой кислоты, что в свою очередь приводит к фиброзу и склерозу. Фиброз представляет собой универсальный процесс, основу которого составляет накопление протеинов внеклеточного матрикса и уплотнение соединительной ткани с появлением рубцовых изменений, возникающее, как правило, в результате хронического воспаления, а склероз — замена паренхимы органов плотной соединительной тканью, то есть уплотнение органов, вызванное гибелью функциональных элементов и заменой их фиброзной тканью. Среди наиболее распространенных причин патологического фиброза и склероза главное место занимают воспалительные процессы, особенно те, которые связаны с хроническим воспалительным процессом, обусловленным как инфекционными, так и неинфекционными факторами.

Ключевым механизмом формирования продуктивной фазы воспаления является стимуляция фибробластов, как продуктами деструкции соединительной ткани, так и цитокинами, синтезируемыми макрофагами и другими продуктами деструкции соединительной ткани.

Хронический воспалительный процесс приводит к нарушению функции клеток и межклеточного вещества соединительной ткани и в итоге гиперпла-

зии (патологический рост) соединительной ткани.

Следует отметить, что воспаление, завершающееся гиперплазией соединительной ткани, всегда протекает на фоне нарушения функций иммунной системы — ослабления или гиперактивности иммунного ответа. При гиперактивности иммунной системы активированные фагоциты усиленно продуцируют провоспалительные цитокины — мощные стимуляторы функции фибробластов. Фагоцитирующие клетки «выбрасывают» в окружающую среду и свободные радикалы, которые, уничтожая инфекцию, повреждают также и нормальные ткани. В случае ослабленной иммунной системы развивающееся хроническое воспаление также сопровождается повреждением тканей, что активирует продуктивную фазу воспаления и ведет к развитию патологического роста соединительной ткани.

Вызванный иммунными нарушениями системный воспалительный процесс составляет общий и главный стержень диффузных болезней соединительной ткани.

Большую роль в воспалении играет процесс оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, возникающих с самого начала и сопровождающих постоянно воспалительный процесс. Мембраны иммунокомпетентных клеток повреждаются при активации перекисных процессов в первую очередь. В частности, лимфоциты, включенные в воспалительный процесс, меняют свои функции и начинают активно продуцировать фактор роста фибробластов, благодаря которому происходит усиленная пролиферация фибробластов, активируется продукция коллагена (Серов В. В. и соавт., 1981).

Таким образом, становится очевидным, что подавление фиброобразования — одна из первоочередных задач терапии фиброзирующих процессов при хроническом воспалительном процессе эндометрия, помимо коррекции иммунитета и микроциркуляции. Коррекция иммунитета и микроциркуляции, усиление антиоксидантной защиты, в свою очередь, также оказывают не прямой антифиброзирующий эффект. Антиоксиданты способны приводить к торможению активации и пролиферации фибробластов, снижая активность реакции перекисидации в клеточных мембранах, уменьшая накопление фибриллярных коллагенов 1-го и 3-го типа и протеинов внеклеточного матрикса.

Среди прямых антифибринозных средств основными ферментными препаратами являются коллагеназа и гиалуронидаза, активность которых может быть подавлена тканевыми ингибиторами металлопротеиназ. Гиалуронидаза является основным ферментом, гидролизующим крупномолекулярные компоненты внеклеточного матрикса, включая не только гиалуроновую кислоту, но и другие крупные молекулы внеклеточного матрикса соединительной ткани.

Анализ данных литературы подтверждает, что наиболее распространенным способом воздействия на соединительную ткань с целью предупреждения ее гиперплазии является деполимеризация внеклеточного матрикса ферментами типа гиалуронидазы.

Одной из главных причин низкой эффективности при назначении гиалуронидазы является наличие в организме большого количества ингибиторов фермента. Филогенетически в организме выработалось большое количество ингибиторов гиалуронидазы. Продукты гидролиза матрикса (протеоглики и гликозаминоглики) и структурных элементов соединительной ткани — коллагеновых волокон — являются стимуляторами синтеза этих же соединений.

В связи с тем, что гиалуронидаза (препараты) имеют ряд серьезных недостатков, а именно: реактогенность, термоллабильность, быструю инактивацию в крови многочисленными ингибиторами, необходимость назначения длительными курсами, развитие аллергических реакций, назрела необходимость создания препарата, лишенного указанных недостатков.

Решение проблемы стабилизации фермента, блокирования ингибиторов гиалуронидазы и развивающейся воспалительной реакции было найдено А. В. Некрасовым (2006) путем создания полифункционального фармакологического средства Лонгидазы, представляющего собой конъюгат гиалуронидазы с высокополимерным носителем — азоксимера бромидом (сополимер N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромид). Благодаря химической связи гиалуронидазы с азоксимера бромидом препарат становится защищенным от действия ингибиторов, образующихся в воспалительном очаге, в течение длительного времени сохраняется его ферментативная активность, уменьшается

число побочных реакций при ведении Лонгидазы.

Лонгидаза по механизму действия существенно отличается от всех аналогичных препаратов, имеющих в своей основе гиалуронидазу. Эффективность Лонгидазы на всех стадиях, начиная от воздействия на организм повреждающего фактора и заканчивая стадией развития фиброза, доказана экспериментальным путем (Иванова А. С. и соавт., 2008). Лонгидаза инактивирует цитотоксические свойства химических агентов, защищая тем самым клетки от повреждения. Положительное действие Лонгидазы на этом этапе заключается в следующем:

- прямая инаktivация активных форм кислорода и других свободных радикалов, повреждающих клетки и ткани;
- хелатирование (связывание) и удаление из очага воспаления активных ионов железа, самых мощных стимуляторов радикальных реакций;
- снижение избыточного синтеза провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-альфа.

Описанные свойства Лонгидазы обуславливают ее высокий терапевтический эффект, способность препарата не только тормозить развитие продуктивной фазы воспаления, но и вызвать обратное развитие сформировавшейся патологической соединительной ткани (фиброза, спаек, склеротических образований).

Важно отметить, что Лонгидаза не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре патологической соединительной ткани. Лонгидаза не обладает антигенными свойствами, митогенной, поликлональной активностью, не оказывает алергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

При клиническом применении Лонгидазы не отмечено местных и системных побочных реакций.

Лонгидаза рекомендуется к применению в составе комплексной терапии для лечения заболеваний, сопровождающихся ростом соединительной ткани, для воздействия на гранулематозно-фиброзный процесс. Рекомендуемые дозировки 3000 МЕ суппозитории для вагинального и ректального применения курсом от 10 до 20 введений. Схема ведения корректируется в зависимости от тяжести, стадии и длительности заболевания: свечи вводятся через день или с перерывами в 2–3 дня.

Лонгидаза®



Лонгидаза® – лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в том числе трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите

Высокая эффективность и безопасность подтверждена клиническими испытаниями в ведущих научно-исследовательских институтах и клинических больницах России



- ✿ Исчезновение «тянущих» болей в низу живота
- ✿ Исчезновение мажущих выделений
- ✿ Уменьшение объема менструальной кровопотери
- ✿ Значительное уменьшение или исчезновение менструальных болей
- ✿ Прекращение белей
- ✿ Восстановление проходимости маточных труб у 83,3% пациенток с внутриматочными синехиями I-II степени (по данным эхогистеросальпингоскопии)
- ✿ У 60% пациенток со спаечным процессом в малом тазу III - IV степени отмечена проходимость маточных труб с одной или обеих сторон
- ✿ У 88,8% пациенток с внутриматочными синехиями II-III степени отсутствие деформации полости матки (по данным гистероскопии)
- ✿ Восстановление нормальной структуры эндометрия у всех женщин, прошедших лечение
- ✿ При последующем наблюдении в течение года у пациенток с диагнозом «трубно-перитонеальное бесплодие» отмечено наступление беременности и рождение детей в 70% случаев.



Реклама

 **НПО
ПЕТРОВАКСФАРМ**
Препараты будущего – сегодня

117587, г. Москва, ул. Днепропетровская, д. 2
Тел./Факс: +7(495) 984-2753/54
E-mail: info@petrovax.ru, www.petrovax.ru

+ 7 (495) 410 66 34
Телефон горячей линии

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Лонгидаза имеет выраженные преимущества по сравнению с ферментативным аналогом — препаратами на основе гиалуронидазы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что Лонгидаза является принципиально новым полифункциональным фармакологическим средством, способным подавлять острую фазу воспаления, останавливать реактивный рост соединительной ткани и вызывать обратное развитие фиброза, то есть проявляет целый комплекс фармакологических свойств, направленных на коррекцию сложнейших ауторегуляторных реакций соединительной ткани.

Как известно, транспорт антибактериальных препаратов и других лекарственных средств в эндометрий при его хроническом воспалении значительно затруднен, прежде всего, вследствие гиперплазии соединительной ткани, а также гемодинамических и микроциркуляторных нарушений в эндометрии (венозный стаз). Увеличение биодоступности лекарственных средств, в частности при ХЭ, возможно при применении протеолитических ферментов, в частности гиалуронидаз.

Сочетание приема антибиотиков с препаратом Лонгидаза в комплексной лечении больных с ХЭ приводит к значительному повышению клинической эффективности проводимой терапии, вследствие как увеличения биодоступности антибактериальных средств, так и нивелирования фиброза и склероза эндометрия, которые являются основными причинами нарушения репродуктивной функции у данной категории пациенток.

Таким образом, проведение комплексной патогенетически обоснованной терапии ХЭ способствует повышению клинической эффективности лечения. К критериям эффективности лечебных мероприятий при ХЭ относятся: полное купирование клинических симптомов заболевания в сочетании с элиминацией патогенной микрофлоры из полости матки на фоне нормализации в эндометрии уровней иммунокомпетентных клеток, провоспалительных цитокинов; восстановление микроциркуляции эндометрия; улучшение реологических свойств крови; снижения интенсивности процессов фиброобразования, склерозирования и стабилизации компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Заключительным успехом лечения ХЭ является восстановление репродуктивной функции с последующим наступ-

лением беременности и нормальным течением гестационного процесса. ■

Литература

1. Баранов В. Н. Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2002. 48 с.
2. Генитальные инфекции и патология шейки матки: Клинические лекции / Под ред. В. Н. Прилепской, Е. Б. Рудаковой. Омск, 2004. 212 с.
3. Демидова Е. М. Привычный выкидыш (патогенез, акушерская тактика): Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993.
4. Дубницкая Л. В., Назаренко Т. А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // Consilium Medicum, 2007. Т. 9. № 6. С. 25–28.
5. Железнов Б. И. Хронический неспецифический эндометрит в клинико-морфологическом аспекте. Всесоюзный VII съезд патологоанатомов. Ташкент, 1983. С. 148–149.
6. Железнов Б. И., Логинова Н. Е. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите // Акушерство и гинекология. 1977. № 4. С. 3–7.
7. Корнеева И. Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 280 с.
8. Корсак В. С., Забелкина О. А., Исакова А. А. и др. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на подготовке к ЭКО // Проблемы репродукции. 2005. № 2. С. 39–42.
9. Краснопольский В. И., Серова О. Ф., Туманова В. А. и др. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2004. Т. 4, № 5. С. 26–29.
10. Кузнецова А. В. Хронический эндометрит // Архив патологии. 2000. № 3. С. 48–52.
11. Кузьмичев Л. Н. Диагностика и коррекция инфекционного статуса супружеских пар в программе ЭКО. В кн.: Практическая гинекология / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2001. С. 424–436.
12. Лазоревская Л. С., Шищенко В. М., Хененов Э. А. и др. Прогнозирование и дифференциальная этиологическая диагностика врожденных вирусных инфекций: Методические рекомендации. М., 1992. 25 с.
13. Рудакова Е. Б., Мозговой С. И., Пилипенко М. А. и др. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения // Лечащий Врач. 2008. № 10. С. 6–10.
14. Рудакова Е. Б., Лихачев А. В., Богданова О. Н. и др. К вопросу диагностики хронического эндометрита // Мать и дитя в Кузбассе. 2006. Т. 25. № 2. С. 11–14.
15. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Трида-Х, 2002. 304 с.
16. Сковородникова Н. Г. Клинические аспекты хронического эндометрита / Сборник статей по материалам 70-й Юбилейной итоговой научной студенческой конференции им. Н. И. Пирогова / Под ред. В. В. Новицкого, Л. М. Огородовой. Томск, 2011. 430 с.
17. Сидорова И. С., Унанян А. Л., Власов П. С. Роль антиагрегантной терапии в лечении хронического эндометрита // Гинекология, 2009. № 4. С. 33–36.
18. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. М.: МИА, 2006. 632 с.
19. Сухих Г. Т., Шуралина А. В. Хронический эндометрит. Рук.-во. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 64 с.
20. Шуралина А. В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 38 с.
21. Шуралина А. В., Дубницкая Л. В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2006. № 1. С. 36–38.
22. Buckley C. H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. NY.: Arnold, 2002.
23. Drbholav P., Halkova E., Masata J. The effect of endometrial infection on embryo implantation in the IVF and ET program // Ceska Gynecol. 1998. Vol. 63, № 3. P. 181–185.
24. Bult H. et al. Dipyridamole potentiates platelet inhibition by nitric oxide // Thromb Haemostasis. 1991; 66: 343–349.
25. Eckert L. O., Hawes S. E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186, № 4. P. 690–695.
26. Eisert W. G. Dipyridamole. Platelets. Ed. by Michelson A. D. Cambridge (USA), 2002. P. 215. Glasser S. R., Aplin J. D. The endometrium. Taylor and Francis., 2002.
27. 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.
28. Kolodie L. Disseminated intravascular coagulation. Etiology, physiopathology, diagnosis, principles for treatment // Rev. Prat. 1989. Vol. 11, № 39. P. 2375.
29. Raj R., Clifford K., Regan L. The modern preventive treatment of recurrent miscarriage // Brit. J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 103, № 2. P. 106–110.
30. Sharkey A. M., Smith S. K. The endometrium as a cause of implantation failure // Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology. 2003. Vol. 17, № 2. P. 289–307.
31. Shelton A. J., Harher J. M. et al. Association between familial autoimmune disease and recurrent spontaneous abortions // Am. J. Reprod. Immunol. 1994. № 32. P. 82–87.
32. Shingu M. Laboratory diagnosis of viral myocarditis // J. Clin. Pathol. 1989. Vol. 42, № 1. P. 87–93.

Таблица

Метаболические эффекты препаратов, используемых женщинами на фоне дефицита эстрогенов*

Группа препаратов	Метаболические эффекты
Препараты для коррекции нарушений углеводного обмена	
Бигуаниды (метформин)	Повышают печеночную и периферическую чувствительность к эндогенному инсулину, не влияя на его секрецию; снижают периферическую инсулинорезистентность; улучшают утилизацию глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани; подавляют глюконеогенез в печени; тормозят всасывание глюкозы в тонком кишечнике
Препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимеиприд, глипизид)	Стимуляция бета-клеток поджелудочной железы, сопровождающейся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. На мембране бета-клеток производные сульфонилмочевины связываются со специфическими рецепторами, ассоциированными с АТФ-зависимыми калиевыми каналами. Повышение концентрации ионов K^+ внутри клетки способствует деполаризации мембран, открытию потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов, увеличению внутриклеточного содержания ионов кальция. Результатом этого является высвобождение запасов инсулина из бета-клеток. Экстрапанкреатические эффекты состоят в увеличении чувствительности инсулинозависимых тканей к эндогенному инсулину и снижении образования глюкозы в печени, путем увеличения числа инсулиночувствительных рецепторов на клетках-мишенях, улучшения инсулинорецепторного взаимодействия. Стимулируют высвобождение соматостатина и тем самым подавляют секрецию глюкагона
Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон, циглитазон, энглитазон, троглитазон)	Повышают чувствительность тканей-мишеней (мышцы, жировая ткань, печень) к инсулину, понижают синтез липидов в мышечных и жировых клетках. Являются селективными агонистами ядерных рецепторов PPAR-гамма (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), которые находятся в основных для действия инсулина «тканях-мишенях»: в жировой ткани, в скелетной мускулатуре и печени. Ядерные рецепторы PPAR-гамма регулируют транскрипцию инсулиноответственных генов, вовлеченных в контроль за продукцией, транспортом и утилизацией глюкозы. Кроме того, PPAR-гамма-чувствительные гены принимают участие в метаболизме жирных кислот. Снижают инсулинорезистентность периферических тканей и печени, увеличивают расход инсулинозависимой глюкозы и уменьшают выброс глюкозы из печени; снижают средние уровни триглицеридов (ТГ), увеличивают концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ХС; предотвращают гипергликемию натощак и после приема пищи, а также гликозилирование гемоглобина
Меглитиниды — прандиальные регуляторы (репаглинид, натеглинид)	Блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах функционально активных бета-клеток островкового аппарата поджелудочной железы, вызывают их деполаризацию и открытие кальциевых каналов, индуцируя тем самым инкрецию инсулина
Ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза, миглитол)	Тормозят расщепление поли- и олигосахаридов, уменьшая образование и всасывание глюкозы в кишечнике и предупреждая тем самым развитие постпрандиальной гипергликемии
Инкретиномиметики	Гормоны, которые секретируются некоторыми типами клеток тонкого кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют секрецию инсулина. Выделены два гормона — глюкагоноподобный полипептид (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП). К инкретиномиметикам относят две группы препаратов: вещества, имитирующие действие (ГПП-1) — аналоги ГПП-1 (эксенатид); вещества, пролонгирующие действие эндогенного ГПП-1 вследствие блокады дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) — фермента, разрушающего ГПП-1, — ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин)
Группы препаратов для лечения ожирения	
Препараты периферического действия (аналог лептина — орлистат)	Оказывают тормозящее влияние на липазы желудочно-кишечного тракта, препятствуют расщеплению и последующему всасыванию пищевых жиров. На фоне терапии 30% ТГ пищи не перевариваются и не всасываются, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением гипокалорийной диеты
Препараты центрального (серотонинергического) действия (сибутрамин)	Селективно тормозят обратный захват серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС, усиливая чувство насыщения и стимулируя термогенез. За счет активации серотонинергических систем уменьшают количество потребляемой пищи (усиливают и удлиняют чувство насыщения), снимают пищевую зависимость и способствуют нормализации пищевого поведения
Препараты, используемые для коррекции дислипидемии	
Статины	Ингибиторы бетагидроксибета-метилглутарил-КоА-редуктазы, направлены на блокирование синтеза ХС на уровне мевалоновой кислоты. За счет этого происходит нарушение синтеза желчных кислот, для которых ХС является субстратом. Дефицит ХС гепатоциты компенсируют за счет увеличения синтеза рецепторов для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тем самым увеличивая величину плазменного клиренса ЛПНП. Статины обеспечивают гипохолестеринемический эффект за счет усиления элиминации ЛПНП на 24–40% и уменьшения синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)
Фибраты	Вызывают повышение активности липопротеиновой липазы, усиливают катаболизм ХС ЛПОНП без изменения скорости их синтеза и ускоряют переход ХС в ХС ЛПВП, повышая их уровень на 10–15%
Секвестранты желчных кислот (пробукол)	Обеспечивают связывание жирных кислот в просвете кишечника с предотвращением их реабсорбции, что приводит к усилению утилизации ХС печенью. Эти препараты чаще используются для коррекции изолированной гиперхолестеринемии (снижение на 20–30%)
Препараты на основе рыбьего жира (Максепан, Эйконол)	Показаны при дислипидемии V типа. Содержат в своем составе большое количество полиненасыщенных жирных кислот, применяется с целью снижения агрегации тромбоцитов за счет уменьшения содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах клеточных мембран
Препараты никотиновой кислоты (Ниаспан, Ниацин)	Снижают уровень ХС, ТАГ на 20–50%, снижают скорость синтеза ХС ЛПОНП в ХС ЛПНП, увеличивая на 10–15% уровень ХС ЛПВП
* Л. А. Коваленко, Л. Д. Белоцерковцева, Е. В. Корнеева. Патогенетическое обоснование терапии метаболических нарушений у женщин на фоне дефицита эстрогенов // Лечащий Врач. 2011. № 7.	

Особенности лечения гипотиреоза у лиц пожилого возраста

Э. Г. Гаспарян*, **, ***, доктор медицинских наук, профессор

Г. А. Осташко***

А. А. Гаспарян**

С. Е. Дымнова***

*ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова,

**Медицинский центр «Профессор»,

***ГУЗ ГKB № 46 Святой Евгении, Санкт-Петербург

Ключевые слова: гипотиреоз, гериатрия, щитовидная железа, тиреоидные гормоны, аутоиммунный тиреоидит, компенсация нарушений метаболизма, клиренс тироксина, гемодинамические показатели, сократительная функция миокарда, заместительная терапия.

Глобальное прогрессирующее старение населения во всем мире, в том числе и в России, сопровождается ростом возрастных патологий и различных заболеваний эндокринной системы. По суммарной частоте встречаемости в популяции заболевания щитовидной железы занимают первое место среди эндокринной патологии, что связано с ухудшением экологической обстановки, увеличением частоты аутоиммунных заболеваний, недостаточным потреблением йода и, несомненно, с улучшением диагностики.

Одним из самых распространенных заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого и старческого возраста является гипотиреоз. Гипотиреоз — это синдром, характеризующийся стойким недостатком тиреоидных гормонов в организме или их биологического эффекта на уровне периферических тканей. Гипотиреоз может развиваться вследствие поражения самой щитовидной железы (первичный гипотиреоз) или системы, регулирующей ее функцию (вторичный — гипофизарный гипотиреоз и третичный — гипоталамический гипотиреоз) или нарушения метаболизма тиреоидных гормонов на уровне периферических тканей (так называемый периферический, тканевой или транспортный гипотиреоз) [1, 2].

У лиц пожилого возраста, как правило, встречается первичный гипотиреоз (более 99% случаев), вызываемый в основном аутоиммунным тиреоидитом или хирургическими вмешательствами на щитовидной железе. Причиной развития первичного гипотиреоза могут быть также недостаточное поступление в организм йода, белка и селена, а также прием различных препаратов с антигипотиреозным действием (тиреостатики, йодсодержащие, препараты сульфаниламочевина, препараты лития, интерферон-альфа, нейролептики, транквилизаторы и многие другие). Клинически по степеням тяжести выделяют субклинический и явный гипотиреоз. Субклинический гипотиреоз характеризуется стертым клиническим течением и устанавливается на основании повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) (в пределах 4–10 мМЕ/л) при нормальном уровне свободного тироксина (св. Т₄). При явном гипотиреозе имеются характерная для гипотиреоза клиническая картина, повышение содержания ТТГ в крови выше 10 мМЕ/л и снижение уровня св. Т₄.

Эпидемиологические исследования указывают на нарастание частоты гипотиреоза с возрастом. Bemben D. и др. выявили у 14,6% женщин и 15,4% мужчин старше 60 лет субклинический гипотиреоз. В Колорадском исследовании, в которое были включены 25 862 человека, повышенный уровень ТТГ был установлен у 9,5% обследованных, при этом распространенность гипотиреоза в зависимости от возраста варьировала от 4% до 21% у женщин и от 3% до 16% у мужчин [3]. Аналогичная тенденция наблюдается и в России. Установлено, что при отсутствии лечения в течение года у 5–15% лиц субклинический гипотиреоз переходит в явный, причем при наличии антигипотиреозных антител значительно быстрее (через 4 года у 80% лиц старше 65 лет) [4].

Патогенез гипотиреоза вызван длительным снижением эффекта тиреоидных гормонов на уровне практически всех органов и тканей со снижением скорости всех обменных и окислительных процессов с накоплением гликозамингликанов в соединительной ткани различных органов.

Следует указать на особенности развития гипотиреоза у пожилых лиц, что сказывается на своевременной диагностике заболевания, задерживая назначение адекватной заместительной терапии. Заболевание обычно развивается медленно, постепенно и незаметно, часто симптомы гипотиреоза имеют сходство с обычными признаками старения, могут длительно не распознаваться и протекать под «масками» других заболеваний [4]. Стертость клинической картины, полиморбидность с атипичностью течения и нередко отсутствие жалоб (у 25% лиц при явном и у 35% лиц при субклиническом гипотиреозе по данным Колорадского исследования) являются причиной поздней диагностики заболевания. В связи с особенностями проявления гипотиреоза у пожилых лиц такие большие годами наблюдаются по поводу различных заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), анемии различного генеза, паркинсонизма, атеросклероза и др. С другой стороны, наличие у 15% популяции типичных, характерных для гипотиреоза жалоб, в состоянии эутиреоза (по данным Колорадского исследования) и отсутствие осведомленности практических врачей о влиянии на уровень ТТГ различных лекарств и состояний могут быть причиной гипердиагностики гипотиреоза и необоснованного назначения тиреоидных гормонов.

Проблема лечения гипотиреоза у лиц пожилого и старческого возраста и подбора адекватной дозы тиреоидных гормонов, необходимой для компенсации нарушений метаболизма, а также сохранения высокого качества жизни этих

больных, остается одной из актуальных задач тиреодологии. Общие принципы заместительной терапии гипотиреоза сформулированы в международных и отечественных руководствах по эндокринологии и тиреодологии, в монографиях [1–2, 4–5, 8–14]. Цель заместительной терапии первичного гипотиреоза заключается в устранении симптомов гипотиреоза, нормализации и поддержании уровня ТТГ в пределах 0,5–1,5 мМЕ/л и предотвращении развития осложнений.

«Золотым стандартом» для заместительной терапии гипотиреоза считаются препараты левотироксина натрия в индивидуально подобранных адекватных дозах, так как современные синтетические препараты тироксина по сути не отличаются от тироксина человека и позволяют удерживать стойкий эутиреоз на фоне их приема 1 раз в сутки. Небольшое увеличение уровня св. T_4 , наблюдаемое через несколько часов после приема тироксина, не имеет клинического значения [1]. Однако в терапии гипотиреоза у пожилых лиц имеются особенности: в отличие от молодых и лиц среднего возраста, которым можно назначить сразу полную заместительную дозу из расчета 1,6–1,8 мкг/кг в сутки, пожилым пациентам с сопутствующими заболеваниями лечение рекомендуют начинать с 12,5–25 мкг левотироксина натрия. В связи со снижением потребности в заместительной терапии с возрастом некоторые пожилые люди могут получать левотироксин натрия менее 1 мкг/кг в сутки.

Следует отметить, что вопрос о целесообразности назначения заместительной терапии тироксином при субклиническом гипотиреозе, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и аритмиями сердца, остается дискуссионным в связи с большим риском получения осложнений. Большинство зарубежных ученых и эндокринологов [14–18], несмотря на некоторую положительную динамику от применения тироксина при субклиническом гипотиреозе, рекомендуют лишь наблюдение за больными и контроль уровня ТТГ 1–2 раза в год. В то же время Российская ассоциация эндокринологов, исходя из того, что восстановление функции щитовидной железы у пожилых лиц наблюдается реже по сравнению с молодыми и что при субклиническом гипотиреозе, особенно при наличии антител к тиреоидной пероксидазе, имеется поражение различных органов, рекомендует назначение тироксина при стойком субклиническом гипотиреозе, когда при двукратном определении уровень ТТГ находится в пределах 5–10 мМЕ/л. Кроме того, имеются данные, что раннее применение тиреоидных гормонов задерживает переход субклинического гипотиреоза в более тяжелый явный [4]. Следует отметить, что в настоящее время проблема терапии субклинического гипотиреоза у лиц пожилого и старческого возраста находится в стадии изучения в некоторых странах Европы и Северной Америки.

В данной статье мы остановимся на особенностях терапии первичного явного гипотиреоза у пожилых лиц.

Известно, что терапия тиреоидными гормонами в первую очередь сказывается на состоянии сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, наиболее чувствительных к изменению концентрации тиреоидных гормонов в крови. Нередко при очередном повышении дозы тироксина для достижения компенсации гипотиреоза у больных пожилого и старческого возраста, страдающих кардиальной патологией, нейроциркуляторной дистонией и другими заболеваниями, появляются жалобы и симптомы, требующие исключения ухудшения работы сердечно-сосудистой системы и препятствующие обеспечению адекватной заместительной терапии.

Цель: оценка результатов и адекватности лечения больных первичным явным гипотиреозом пожилого и старческого возраста для оптимизации заместительной терапии и повышения качества их жизни.

Таблица 1

Ситуации, в которых может понадобиться изменение дозы левотироксина натрия

Ситуация	Механизм действия
Требуется увеличение дозы левотироксина натрия	
Прием фенобарбитала, фениитоина, карбамазепина, рифампицина, сертралина, хлорохина	Усиление клиренса тироксина
Прием холестирамина, сукральфата, алюминия гидроксида, железа сульфата, пищевых волокон	Нарушение кишечной абсорбции
Беременность, прием эстрогенсодержащих препаратов	Увеличение уровня тироксинсвязывающего глобулина
Состояние после хирургического лечения или терапии заболеваний щитовидной железы [13]	Постепенное уменьшение продукции тироксина оставшейся тиреоидной тканью
Требуется уменьшение дозы левотироксина натрия	
Старение	Уменьшение клиренса тироксина

Материалы и методы

Проведена оценка адекватности терапии явного гипотиреоза 544 больных первичным гипотиреозом в возрасте 60–87 лет (средний возраст $64,7 \pm 5,8$ года) при обращении в Медицинский центр «Профессор» и 112 пациентов, поступивших в эндокринологическое отделение больницы № 46 в «Центре для жителей блокадного Ленинграда» с 2001 по 2011 гг. Давность гипотиреоза у больных составила 2–25 лет. Диагноз явного гипотиреоза у пациентов был установлен общепринятыми лабораторными методами. Все больные получали заместительную терапию Эутироксом или L-Тироксином. В процессе наблюдения у всех больных определяли св. T_4 , ТТГ, холестерин исходно и через 3 и 6 месяцев после первого обращения, однократно — антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе и УЗИ щитовидной железы. Всем больным выполнялось ЭКГ, эхокардиография и осмотр кардиолога — по показаниям.

Результаты и их обсуждение

Адекватная терапия гипотиреоза у пожилых лиц часто трудная задача. Назначаемые тиреоидные гормоны, оказывая положительное хроно- и инотропное действие на миокард, увеличивая количество катехоламиновых рецепторов в миокарде и их чувствительность, повышают потребность миокарда в кислороде. Это может спровоцировать ухудшение работы сердечно-сосудистой системы вплоть до развития нарушений сердечного ритма и правожелудочковой недостаточности. Поэтому у пожилых больных рекомендуются меньшие дозы тиреоидных гормонов (из расчета 0,9 мкг/кг массы тела), при титрации дозы определение уровня ТТГ и св. T_4 и контроль ЭКГ — 1 раз в 2 месяца. При наличии ожирения расчет дозы тиреоидных гормонов ведется на 1 кг «идеальной» массы тела. Целью терапии гипотиреоза у пожилых лиц является устранение (если это возможно) всех клинических симптомов гипотиреоза, при этом допускается ведение больных при более высоком уровне ТТГ — 0,5–4,0 мМЕ/л, в отличие от лиц молодого возраста. При невозможности идеально компенсировать гипотиреоз у пожилых уровень ТТГ можно поддерживать в пределах 10 мМЕ/л. Тиреоидные гормоны назначаются утром натощак 1 раз в сутки за 30 минут до приема пищи. Причем прием лекарственных препаратов, витаминов и пищи, содержащих соевые продукты, кальций, железо или другие соединения, влияющих на процесс всасывания из желудочно-кишечного тракта, рекомендуется через 4 часа после приема тиреоидных гормонов. Пациентам, полу-

Таблица 2

Результаты обследования пожилых больных с первичным явным гипотиреозом на заместительной терапии тиреоидными гормонами

Функция щитовидной железы	Количество	%
Эутиреоз	436	65
Гипотиреоз	115	19
Тиреотоксикоз	105	16

Таблица 3

Результаты обследования больных (1525 человек), получающих тиреоидные гормоны (по данным Cannaris et al., США, 2000)

Функция щитовидной железы	%
Эутиреоз	60,10
Гипотиреоз	0,70
Субклинический гипотиреоз	17,60
Гипертиреоз	0,90
Субклинический гипертиреоз	20,70

чающим подобранную дозу, рекомендуют ежегодно исследовать уровень ТТГ. Ниже мы приводим список ситуаций и лекарственных препаратов, требующих изменения дозы тиреоидных гормонов, из Национального руководства по эндокринологии, 2008 г. (табл. 1).

Противопоказанием к назначению тиреоидных гормонов являются декомпенсированный тиреотоксикоз, нелеченная надпочечниковая недостаточность и острый инфаркт миокарда. Относительные противопоказания включают нарушения ритма сердца, нестабильную стенокардию и миокардиты. При перечисленных состояниях лечение явного гипотиреоза может проводиться только на фоне адекватной терапии сердечной патологии.

Побочные эффекты, как правило, при использовании малых и средних доз тиреоидных гормонов почти не встречаются. Однако при передозировке или слишком быстром увеличении дозы наблюдаются симптомы тиреотоксикоза, а при длительной передозировке — снижение минеральной плотности костной ткани, особенно у женщин в постменопаузе. У больных ИБС тиреоидные гормоны, особенно лиотиронин, могут провоцировать учащение приступов стенокардии, поэтому таким пациентам рекомендуется начинать лечение с малых доз (12,5–25 мкг) и повышение дозы проводить постепенно с интервалом в 6–8 нед под контролем ЭКГ. Известно, что многие лекарственные средства взаимодействуют с тиреоидными гормонами и влияют на функцию щитовидной железы (табл. 1), однако лишь некоторые взаимодействия имеют значение в клинической практике, когда они либо требуют изменить дозу тиреоидных гормонов, либо влияют на интерпретацию результатов диагностических исследований.

При опросе пациентов было установлено, что наши больные получали L-Тироксин или Эутирокс в дозе 25–125 мкг один раз в сутки утром натощак (средняя доза $87,5 \pm 2,5$ мкг), постоянно, редко посещали эндокринолога, многие из них самостоятельно меняли дозу тиреоидных гормонов, редко определяли уровень гормонов (1 раз в 1–3 года) и не соблюдали рекомендации эндокринологов.

Нами клинически и лабораторно эутиреоз был установлен у 436 из 656 больных (табл. 2): средний уровень ТТГ у них составил $2,05 \pm 0,7$ мМЕ/л и св. T_4 — $14,7 \pm 0,3$ нмоль/л. У 105 больных был установлен лекарственный тиреотоксикоз (ТТГ ниже 0,3 мМЕ/л), а у 115 лиц гипотиреоз был декомпенсирован: средний уровень ТТГ в этой группе составил $16,4 \pm 0,8$ мМЕ/л.

Следует отметить, что похожая картина наблюдается и в США (табл. 3). По данным Колорадского исследования лишь 60% больных из 1525 лиц, получающих тиреоидные гормоны, имели эутиреоз. Декомпенсация гипотиреоза, связанная с применением низких доз или отсутствием приема препаратов, имела у 18% лиц. В то же время у 22% лиц уровень ТТГ был очень низким или не определялся, что указывало на передозировку тироксина [3].

На основании этих данных Cooper D. пришел к выводу, что из 2,6 млн человек старше 60 лет, получающих тиреоидные гормоны в США, у 22% (580 000 лиц) мог быть субклинический и явный гипертиреоз, вызванный избытком тиреоидных гормонов, и справедливо отметил, что у 28% лиц этой группы могла развиться фибрилляция предсердий в течение ближайших 10 лет [5].

В связи с вышеизложенным требуется применение тироксина у пожилых лиц с большой осторожностью, под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений и ЭКГ, а также необходимо учитывать возможное усиление действия антикоагулянтов под их влиянием. При наличии тахикардии, артериальной гипертензии, аритмиях рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов для уменьшения потребности миокарда в кислороде. Для снижения риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы имеются также рекомендации прерывистого назначения тиреоидных гормонов и уменьшения их дозы в летнее время года [6]. При ухудшении работы сердца, показателей ЭКГ или развитии инфаркта миокарда рекомендуется отмена тиреоидных препаратов на несколько дней с последующим назначением их в меньшей дозе.

У 105 больных с передозировкой тиреоидных гормонов нами была проведена коррекция дозы (уменьшение дозы на 25–50 мкг), что сопровождалось значительным улучшением самочувствия и нормализацией уровня ТТГ и св. T_4 , при последующем обследовании через 3 и 6 месяцев.

У 115 больных с декомпенсированным гипотиреозом была проведена титрация с повышением дозы тиреоидных гормонов, в результате чего имело место улучшение самочувствия, устранение жалоб и снижение среднего уровня ТТГ до $3,6 \pm 1,0$ мМЕ/л ($p < 0,01$). Однако у 44 больных попытка повышения дозы тиреоидных гормонов столкнулась с определенными трудностями. Даже при небольшом увеличении дозы препаратов больные указывали на ухудшение самочувствия, головокружение, сердцебиение, перебои в работе сердца и дискомфорт за грудиной при отсутствии значительной динамики со стороны ЭКГ. Средний уровень ТТГ в этой группе составил $12,1 \pm 0,8$ мМЕ/л. В связи с этим у данной группы больных после осмотра кардиолога была изменена кардиальная терапия. Кроме этого, для улучшения переносимости тиреоидных гормонов препараты нами были назначены в 2 приема. Мы исходили из того, что у пожилых лиц наблюдаются изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов и не только замедление их абсорбции из желудочно-кишечного тракта, но и изменения их распределения в организме, нарушение связывания с белками крови, снижение скорости биотрансформации препаратов в печени [7, 15]. С другой стороны, в связи с полиморбидностью практически все наши пациенты получали от 4 до 10 и более различных лекарственных препаратов, влияющих на эффект или взаимодействующих с тиреоидными гормонами.

Нами было выявлено, что действительно при двукратном приеме тиреоидных гормонов переносимость препаратов улучшалась, практически исчезли жалобы, был достигнут хороший терапевтический эффект — средний уровень ТТГ у этой группы больных

через 3–6 месяцев составил $4,4 \pm 0,6$ мМЕ/л, св. Т₄ — $13,8 \pm 0,4$ нмоль/л. С пациентами проводилась беседа о необходимости пожизненного постоянного приема тиреоидных гормонов и выполнения назначений врача, что, однако, в связи с нарушением у большинства пациентов пожилого возраста когнитивных функций не всегда представляется возможным.

Таким образом, полученные нами данные указывают на отсутствие адекватной заместительной терапии у 220 из 656 обследованных нами больных явным первичным гипотиреозом пожилого возраста и необходимость постоянного наблюдения за их состоянием, периодического определения уровня ТТГ (1–2 раза в год после подбора адекватной дозы тиреоидных гормонов) и контроля ЭКГ.

Адекватная терапия тиреоидными препаратами у пациентов с сочетанием гипотиреоза и ИБС может значительно улучшить гемодинамические показатели в связи с уменьшением периферического сопротивления и усиления сократительной функции миокарда.

Выводы

- У больных гипотиреозом пожилого возраста гипотиреоз компенсирован лишь у 65% лиц. У 16% пациентов наблюдается передозировка тиреоидных гормонов, а у 19% больных гипотиреоз декомпенсирован.
- Тиреоидные гормоны при двукратном приеме у пожилых лиц более эффективны и лучше переносятся больными. ■

Литература

1. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Петунина Н. А. Гипотиреоз: первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению // Болезни щитовидной железы. 2006, т. 8, № 9.
3. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. The Colorado thyroid disease prevalence study // Arch Intern Med. 2000, 160: 526–534.
4. Куликова В. В. Дисфункция щитовидной железы у пожилых. Рук-во для врачей. Нижний Новгород, 2007.
5. Cooper D. An ounce of prevention: a pound of cure // ThyroWorld. Vol. 5, № 1, p. 10.
6. Балаболкин М. И., Тельнова М. Э., Антонова К. В. Диагностика и лечение гипотиреоза в работе практического врача.
7. Николаев В. А. Особенности фармакотерапии пожилых // Фармацевтический вестник. 2009.
8. Фадеев В. В. Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста // Thyroid international. 2007, 3, с. 1–16.
9. Фадеев В. В., Мельниченко Г. А. Гипотиреоз. Рук-во для врачей. М., 2002.
10. Фадеев В. В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза // Проблемы эндокринологии. 2004, т. 50, № 2.
11. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Пронин И. В., Фадеев В. В. Клиника и диагностика эндокринных нарушений. М., 2005. С. 45–47, 52–57.
12. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Креминская В. М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология. М., 2007. С. 543–546.
13. Кравец Е. Б., Столярова В. А., Цыров Г. И., Самойлова Ю. Г., Латыпова В. Н., Саприна Т. В., Трышченкова Н. Н. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии, учебное пособие. Томск, 2008.
14. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная клиническая эндокринология. Пер. с англ., книга вторая. М., 2011.
15. Bunevicius R., Kaianavicius G., Zalinkevicius R., Prange A. J. // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 424–429.
16. Mariotti S. F., Franceschi C., Cossarizza A., Pinchera A. The aging thyroid. Endocrine Reviews. 1995; 16: 686–715.
17. Rehman S. U., Cope D. W., Senseney A. D., Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients // South Med J. 2005; 98: 543–549.
18. Bembien D. A., Hamm R. M., Morgan L. et al. Thyroid disease in the elderly // J Fam Pract. 1994; 38: 583–588.



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: депротеинизированный гемодериват крови телят.
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. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.

Повышение качества лечения больных с нейрососудистыми проявлениями как сочетанной патологии остеохондроза позвоночника и сахарного диабета

А. В. Чебыкин, кандидат медицинских наук, доцент

НОУ ВПО Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара

Ключевые слова: остеохондроз позвоночника, дегенеративно-дистрофические заболевания, сахарный диабет, синдром диабетической стопы, полинейропатия, боль, нарушение чувствительности, дистанция безболевого ходьбы, нарушение походки, ишемия нижних конечностей, сулодексид.

Остеохондроз позвоночника является сложным полифакторным и полисиндромным заболеванием, с различным характером формирования клинических проявлений, наложением и переплетением патогенетических и саногенетических реакций [12]. Среди дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательной системы остеохондроз позвоночника занимает первое место [19], более того, отмечается неуклонная тенденция к увеличению частоты встречаемости данной патологии. Уровень вертеброгенных заболеваний в развитых странах мира достигает размеров эпидемии [11, 14, 29].

Остеохондроз позвоночника нередко протекает на фоне сопутствующей патологии. Наиболее часто у пациентов выявляются последствия травм и заболеваний опорно-двигательной и периферической нервной системы, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), избыточная масса тела, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая лимфо-венозная недостаточность, доброкачественная опухоль матки и гиперплазия предстательной железы, остеопороз, а также кохлеовестибулярная дисфункция. Последнее объясняется нарушением функции симпатической нервной системы

и висцеровертебральными рефлексамися при раздражении и последующих нейродистрофических процессах на уровне шейного отдела позвоночника [8].

Наиболее разнообразная и выраженная вертеброгенная патология наблюдается у гериатрического контингента пациентов, принимая хроническое, рецидивирующее течение, что может приводить к инвалидности [3].

Вопросам патогенеза дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательной системы посвящены многочисленные исследования, и по мнению многих авторов они имеют полиэтиологическую природу, а их возникновение и развитие связано с первичными и вторичными циркуляторными расстройствами, в результате которых происходит нарушение трофики пораженного хряща и субхондральной кости с десинхронизацией анаболических и катаболических процессов [13, 16, 18, 21].

В основе патогенеза остеохондроза лежит снижение синтетической активности хондроцитов и повышение активности лизосомальных ферментов, что приводит к снижению концентрации протеогликанов и гликозаминогликанов в межклеточном веществе [1, 15, 28]. Ряд исследователей отмечает повышение в синовиальной жидкости и сыворотке крови уровня гликозаминогликанов (ГАГ) и изменение их фракционного состава, начиная с ранних стадий дегенеративно-

дистрофических состояний [10]. Однако вопросы, касающиеся взаимосвязи содержания гликозаминогликанов с характером течения и особенностями дистрофических процессов при дегенеративно-дистрофических заболеваниях, а также динамики уровня гликозаминогликанов при использовании различных методов реабилитации, изучены недостаточно и являются предметом пристального внимания исследователей [20].

Немаловажную роль в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника играют региональные сосудистые реакции и воспаление. Одним из факторов, способствующих возникновению спазма кровеносных сосудов, болевому синдрому и развитию воспалительного процесса в тканях, является повышение протеолитической активности, интенсивность которой лимитируется анти-триптической системой [4, 9].

По мнению большинства исследователей, патологические изменения при дегенеративно-дистрофических состояниях не ограничиваются тканями пораженного сегмента, вызывают изменение состояния организма пациентов в целом, снижают его адаптационные возможности, от которых, в свою очередь, во многом зависят особенности течения и эффективность коррекции дегенеративно-дистрофических процессов. Не случайно поэтому реабилитационные мероприятия предусматривают назначение как локальных,

так и общих терапевтических воздействий [22].

В настоящее время значительное место в возникновении дистрофической вертебропатологии отводят иммуногенетическому аппарату. В случаях семейных заболеваний остеоартрозом идентифицирован мутантный ген, ответственный за биосинтез коллагена II типа, который составляет в суставном хряще до 95%. В патогенетической цепочке развития остеохондроза в основе лежит поражение хрящевой ткани дисков и межпозвоноковых суставов. При физиологической норме постоянно происходят процессы ремоделирования хрящевой ткани, находящейся в сбалансированном состоянии, тем не менее при дистрофической вертебропатологии наблюдается нарушение нормального обмена хрящевой ткани в сторону преобладания катаболических процессов над анаболическими [5, 6].

Функциональная активность хондроцитов тонко регулируется разнообразными медиаторами, многие из которых синтезируются самими хондроцитами. Существенную роль в развитии катаболических процессов в хряще при спондилоартрозе играют «противовоспалительные» цитокины, особенно интерлейкин, под действием которых хондроциты синтезируют протеолитические ферменты (так называемые протеиназы), вызывающие дегидратацию коллагена и протеогликана хряща. В физиологических условиях происходит интенсивный обмен биожидкостей между суставной полостью и кровеносными, лимфатическими сосудами [26]. Наряду с физиологическими компонентами в суставную жидкость из внутренних сред организма проникают несвойственные для нее вещества, а также патологические субстанции в кристаллоидном и коллоидном состояниях. Протеины синовиальной жидкости идентичны протеинам плазмы крови. Протеины с высокой молекулярной массой, а также протеины, относящиеся к свертывающей системе крови, в нормальной синовиальной жидкости практически не определяются. Воспалительные процессы усиливают проницаемость синовиальных мембран в направлении кровь–сустав для воды, электролитов, протеинов и антител [27, 30].

Из наиболее часто сопутствующих остеохондрозу хронических заболеваний необходимо отметить осложнения СД и в частности поражения нижних

конечностей, которые по-прежнему остаются одной из главных причин инвалидизации этой категории больных. В структуре синдрома диабетической стопы (СДС) от 30% до 45% поражений представлено нейроишемическим вариантом. Для него характерно наличие диабетической ангиопатии нижних конечностей в сочетании с полинейропатией разной степени тяжести. Лишь немногие из них подлежат ангиохирургической коррекции, в то время как большинство нуждается в длительной консервативной терапии. Полинейропатия возникает у абсолютного большинства больных, как правило, через 5 лет от дебюта СД, у 30–50% проявляется в клинически выраженной форме, у остальных имеются субклинические нарушения (по данным электромиографии (ЭМГ)). В типичных случаях диабетической полинейропатии симптомы нарушения чувствительности сочетаются с умеренной слабостью в мышцах дистальных отделов конечностей и признаками вегетативной дисфункции.

По нашим наблюдениям ($n = 846$) больных беспокоят боли, онемение, парестезии, зябкость, которые локализуются в пальцах стоп, распространяясь на их подошвенную, затем тыльную поверхность, нижнюю треть голеней, позже — на кисти рук. Наблюдается симметричное нарушение болевой, температурной, тактильной и глубокой чувствительности в зоне «носов» и «перчаток», в тяжелых случаях поражаются периферические нервы туловища, что проявляется гипестезией кожи груди и живота. Снижаются, а затем угасают ахилловы рефлексы, нередко выявляются признаки ишемической невропатии концевых ветвей большеберцового или малоберцового нервов: атрофии мышц, формирование «отвисающей» или «когтистой» стопы.

Более того, отсутствует единый взгляд на особенности возникновения и развития остеохондроза позвоночника в разных возрастных группах, не до конца изучено с позиций системного подхода влияние различных факторов и их сочетания на распространенность дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и СД.

Общая тенденция роста уровня вертеброгенных синдромов, заболеваемости остеохондрозом позвоночника в основном связана с тем, что до сих пор остаются нерешенными, прежде

всего, вопросы этиологии, патогенеза, клинической диагностики и, особенно, эффективных лечебных мероприятий [24].

Предупредить развитие нейрососудистых проявлений и их осложнений, а также ускорить процесс реабилитации при их возникновении можно, лишь используя препараты, прямо или опосредованно восстанавливающие функцию эндотелиальных клеток сосудов.

В современной литературе выделяют несколько направлений фармакологической коррекции дисфункции эндотелия, среди которых влияние на синтез эндотелиальных факторов, уменьшение связывания эндотелия с прокоагулянтами, влияние на апоптоз эндотелиоцитов, уменьшение действия повреждающих факторов. Всем этим направлениям соответствует препарат из группы гепариноидов Вессел Дуэ Ф (Vessel Due F) [7]. Значительный интерес представляют отечественные данные по оценке эффективности Вессел Дуэ Ф (сулодексид) исключительно у больных СД. Опубликованы две работы, посвященные этому вопросу [2, 17]. К сожалению, несмотря на значительное количество пролеченных больных до сих пор отсутствуют систематизированные сведения об эффективности сулодексида при разных степенях ишемии нижних конечностей. Опираясь на сводные данные отечественных и зарубежных исследований, можно предполагать такую зависимость: чем меньше исходная дистанция безболевой ходьбы, тем меньше клинический эффект.

Существенным преимуществом Вессел Дуэ Ф является отсутствие у него феномена обкрадывания. Это свойство препарата особенно важно у больных с ИБС, стенокардией напряжения. Во многих работах отмечается увеличение толерантности к физическим нагрузкам и уменьшение потребности в нитратах у больных, страдающих стенокардией напряжения. Положительное влияние Вессел Дуэ Ф на течение ИБС проявляется также в снижении смертности после инфаркта миокарда и уменьшении частоты повторных инфарктов (многоцентровое контролируемое исследование IPO-V2, 1994).

Гепариноиды благодаря их двухкомпонентному составу, содержащему высокоподвижную фракцию гепарина и дерматана сульфата, обладают комплексным антикоагулянтным действи-

Таблица 1

Частота жалоб, предъявляемых пациентами с проявлениями остеохондроза позвоночника и сахарного диабета

Жалобы	N = 846 (100%)
Боли в области позвоночника (шейный, грудной, поясничный, крестцовый отделы)	85,9%
Корешковая боль	25,8%
Диффузная боль	78,9%
Онемение в руках и ногах	62,9%
Судороги мышц верхних и нижних конечностей	23,9%
Парестезии: • похолодание, «мурашки», чувство сжатия; грызущие боли • жжение, чувство распирания, стягивания, выкручивания, утомления; жгучие, зудящие, дергающие боли	52,8% 35,9%
Слабость мышц верхних и нижних конечностей	81,8%
Потливость	14,8%
Зябкость	40,9%
Ограничение подвижности позвоночника	91,8%
Многие пациенты жаловались на нарушение походки.	

ем. Двойной механизм антитромботического действия препарата Вессел Дуэ Ф заключается в замедлении образования тромбина путем воздействия на фактор Ха и другие сериновые протеазы при участии антитромбина III (фракция гепарина), а также в нейтрализации активности этих протеаз и инактивировании уже связанного тромбина при участии кофактора гепарина II (фракция дерматансульфата). Согласно данным метаанализа Gaddi A., Galetti C. (19 исследований) [25] основной показатель эффективности препарата — дистанция безболевой ходьбы (ДБХ) — возрос при терапии Вессел Дуэ Ф с $184,2 \pm 22,02$ до $354,8 \pm 35,3$ метра ($p = 0,005$). Для плацебо-группы достоверной динамики ДБХ получено не было ($197,5 \pm 24,5$ и $233,5 \pm 26,6$ метра, NS).

Многие обследованные нами больные жаловались на боли в области поясницы, корешковую боль, диффузные боли в нижней половине тела, онемение, судороги в мышцах верхних и нижних конечностей, различные парестезии (похолодание, жжение, чувство «ползания мурашек», распирание, чувство стягивания), слабость мышц рук и ног, потливость, зябкость стоп, ограничение подвижности позвоночника. Все нюансы болей мы считали необходимым учитывать, так как они давали информацию о локализации, остроте процесса, а главное — о варианте течения остеохондроза.

Помимо вышеприведенных жалоб, больные указывали на наличие болей в суставах верхних и нижних конечностей, симптома «разминки»; больные с радикулопатиями отмечали нарушение походки (табл.).

Для оценки функционального состояния нервно-мышечной системы применяли электромиографию у 32 пациентов. Симметрично с обеих сторон регистрировалась биоэлектрическая активность мышц конечностей, паравертебральных мышц. Запись велась при расслаблении и напряжении мышц. Картина биоэлектрической активности при исследовании мышц нижних конечностей в состоянии «покоя» и при синергических сокращениях характеризовалась повышением уровня электрогенеза. При анализе интерференционной кривой ЭМГ произвольного сокращения выявили количественные и качественные изменения (снижение амплитуды максимального и минимального сокращения до 55–65% по сравнению с контрольной группой, «залповый» характер электроактивности).

Реовазография позволяла получить информативные показатели об относительной интенсивности кровенаполнения и состояния сосудистого тонуса различных участков тела. Обследовано 26 человек, в основном с дисгемическим вариантом течения остеохондроза и нейрососудистыми нарушениями. Анализ реографических кривых

позволил выделить три типа сосудистых реакций: спастический у 15 пациентов (57%), дилатационный у 6 (23%), нормальный у 5 обследованных (19%).

Выявлено, что у пациентов на фоне сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы происходит изменение микроциркуляции по типу артериолоспазма или венулодилатации. Дисциркуляторный вариант остеохондроза в виде проявления артериолоспазма отмечается у 72%, венулодилатации — у 28% обследованных. У 36% больных присутствуют вегетативные нарушения, обычно дермографизм. Кроме того, при клиническом обследовании отмечается отечность, выраженный венозный рисунок, болезненность при пальпации. Пациенты жалуются на боли ноющего, сковывающего характера; покалывание, жар, жжение либо неопределенные болезненные ощущения («ломающие», «выкручивающие»). Боли возникают по ночам или после отдыха (у 24% обследованных) и уменьшаются при движении. Определяется умеренная или выраженная болезненность в позвоночно-двигательных сегментах (костях, связках, мышцах), над зоной поражения — гиперестезии. Симптомы натяжения (Лассега, Нери, Вассермана) в пораженном отделе позвоночника слабо положительные. Мышечно-тонические реакции, вертебральные деформации и ограничение движений в позвоночно-двигательных сегментах выражены незначительно. Вышеперечисленные симптомы в 9% случаев не выявляются при осмотре, и постановка диагноза осуществляется лишь на основании жалоб и анамнеза. Характерных рентгенологических признаков не наблюдается.

В нашем комплексном лечении приняли участие более 846 больных нейрососудистыми поражениями нижних конечностей II–III степеней. Средний возраст обследованных пациентов составил 61,3 года. Схема лечения состояла из 20 внутримышечных инъекций 600 ЛЕ Вессел Дуэ Ф (сулодексид) с последующей энтеральной терапией 500–1000 ЛЕ, в среднем, в течение 3 месяцев.

Часть пациентов получала пентоксифиллин по 1200 мг/сут. Результаты этой работы свидетельствуют о том, что по влиянию на параметры тредмил-теста Вессел Дуэ Ф несколько превосходит пентоксифиллин. Максимально проходимое расстояние увеличилось на 43% (при лечении пентоксифил-

Вессел Дуэ Ф

ВОЗРОЖДЕНИЕ СОСУДОВ



Патогенетическое лечение сосудистых осложнений сахарного диабета

- **Диабетическая нефропатия**
- **Диабетическая ретинопатия**
- **Нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы**

За счет комплексной
патогенетической защиты
сосудистой стенки и нормализации
системы гемостаза

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (сулодексид). Регистрационные удостоверения П N012490/01 и П N012490/02 от 04.04.2008. Антикоагулянтное средство прямого действия. Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. Каждая ампула (2 мл) содержит: Сулодексид 600 ЛЕ (липопротеинлипазная единица). Каждая капсула для приема внутрь содержит: Сулодексид 250 ЛЕ. Показания к применению: ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в том числе и после перенесенного инфаркта миокарда; нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления; дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза; флебопатии, тромбозы глубоких вен; микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия); тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами); лечение гепарининдуцированной тромбоцитопении, поскольку не вызывает и не усугубляет ее. При беременности назначается под строгим наблюдением врача. Имеется положительный опыт применения сулодексида с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у больных диабетом типа I во II и III триместрах беременности, при развитии позднего токсикоза беременных. Противопоказания: гиперчувствительность; геморрагический диатез и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови; беременность (I триместр). Способ применения и дозы. Лечение начинается с ежедневного внутримышечного введения содержимого 1 ампулы препарата или внутривенного введения болюсно или капельно, предварительно растворенного в 150–200 мл физиологического раствора, в течение 15–20 дней. Затем, в течение 30–40 дней, препарат назначают внутрь по 1 капсуле 2 раза в день между приемами пищи. Полный курс лечения повторяют не менее 2 раз в год. В зависимости от результатов обследования пациента, по усмотрению врача режим дозирования может быть изменен. Побочное действие: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, кожная сыпь различной локализации, боль, жжение, гематома в месте инъекции. Симптомы передозировки – кровоточивость или кровотечение. Значимого взаимодействия препарата Вессел Дуэ Ф с другими лекарственными препаратами не установлено. При применении сулодексида не рекомендуется одновременно использовать препараты, влияющие на систему гемостаза в качестве антикоагулянтов (прямых и непрямых) и антиагрегантов. При применении препарата необходим контроль коагулограммы. В начале и конце лечения целесообразно определить активированное частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, время кровотечения и время свертывания. Препарат увеличивает показатель активированного частичного тромбопластинового времени приблизительно в полтора раза. На способность вождения автомобиля и управления механизмами препарат не влияет. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в ООО «Альфа Вассерманн». Информация для медицинских работников (не для пациентов).

ALFA WASSERMANN

ООО «Альфа Вассерманн»
115114 Россия, Москва, Дербеневская наб, д.11, к А, сектор 2, офис 74
Тел: 7-495-913-68-39

AW-RU-VES-79 (12/11)

лином — на 27%). Увеличение расстояния безболевого ходьбы в группе получавших Весел Дуэ Ф составило 54% (получавших пентоксифиллин — 26%). Вместе с тем при терапии сулодексидом частота побочных явлений оказалась почти в пять раз меньше, чем в группе, получавшей пентоксифиллин. Ощущение улучшения после приема сулодексида отметили 86%. Это проявилось прежде всего в уменьшении чувства зябкости и парестезий в стопах, прекращении судорог, уменьшении болевого синдрома, увеличении амплитуды движений в позвоночнике, улучшении опороспособности пораженной конечности.

Проводили разгрузку позвоночника на специальных устройствах; медикаментозную терапию: при наличии веноудилатации или артериолоспазма — бензодиазепины для нормализации вегетативной нервной системы). Назначаются мочегонные фитопрепараты (при наличии застойных явлений): толокнянка, брусника. В период ремиссии применяют лечебную физкультуру, массаж, физио- и бальнеотерапию. На фоне фармакотерапии широко применяется психокоррекция, что особенно важно при наличии психотравмирующего фактора.

Оценивались параметры тредмил-теста, ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей, а также динамика уровней фибриногена и липидов крови. Длительная терапия Вессел Дуэ Ф сопровождается положительным клинико-лабораторным эффектом.

Уменьшение симптоматики ишемии нижних конечностей на фоне терапии сулодексидом сопровождается положительной динамикой скоростных показателей кровотока при ультразвуковой доплерографии, что свидетельствует об улучшении реологических свойств крови. В отдельных исследованиях выявлено также достоверное увеличение лодыжечно-плечевого индекса к концу терапии.

Итак, применение сулодексида особенно значимо для пациентов с сочетанной полиорганной патологией, где требуется устранение дефектов тканей и органов и ускорение процессов репарации и регенерации. Применяемые нами гликозаминогликаны (Весел Дуэ Ф) участвуют практически во всех процессах обмена соединительной ткани и могут оказывать восстановительное влияние на дифференциацию ее клеточных элементов. ■

Литература

- Алиханов В. П., Фильчагин Н. М. Ферменты лизосомального ряда в хрящевой ткани в норме и при деформирующем остеоартрозе / Физиология и патология соединительной ткани: тез. докл. V Всесоюз. конф. Новосибирск, 2005. Т. 2. С. 95–96.
- Бреговский В. Б. Применение сулодексида у больных сахарным диабетом с окклюзионным поражением артерий нижних конечностей. В кн.: Сулодексид. Механизм действия и опыт клинического применения. 2000. С. 65–70.
- Деяткин А. А., Борискин П. В., Чебыкин А. В. Использование показателей качества жизни в медицинской практике В кн.: «Волжские зори»: сборник научных трудов / Под ред. Котельникова Г. П., Гусаровой Г. И. Самара, 2004. С. 27–30.
- Долгов В. В., Спирин П. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. Тверь: Изд-во «Триада», 2005. 227 с.
- Камышиников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 т. Т. 2. Минск: Беларусь, 2000. 463 с.
- Кашкин К. П., Дмитриева Л. Н. Белки системы комплемента: свойства и биологическая активность: (лекция) // Клинич. лаб. диагностика. 2000. № 7. С. 25–32.
- Коваленко В. И., Калитко И. М. и др. Вессел Дуэ Ф (сулодексид) в комплексном лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Метод. пособие для врачей. М.: Изд-во НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева, 2002.
- Котельников Г. П. Междисциплинарные аспекты остеологии. Самара: СамГМУ, 1999. 180 с.
- Кузнецов В. Н. Коррекция гемоагрегационных нарушений при хирургическом лечении больных с заболеваниями и повреждениями крупных костей и суставов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22, 14.00.29. М., 2004. 21 с.
- Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. 2-е изд., стереотип. М.: Медицина, 2002. 544 с.
- Насонова В. А. Проблема остеоартроза в XXI веке // Сиб. мед. журн. 2001. № 3, 4, с. 5–9.
- Чичасова Н. В., Алексеева Л. И., Беневоленская Л. И. и др. Новое направление в лечении остеоартроза комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом // Ревматология. 2004. Т. 12, № 23. С. 1337–1341.
- Николаева С. С., Рощина А. А., Ким Зон Чхон и др. Особенности некоторых биохимических и влагообменных характеристик суставного хряща человека при остеоартрозе // Бюл. экперим. биологии и медицины. 2002. Т. 133, № 5. С. 559–563.
- Миронов С. П., Омеляненко Н. П., Орлецкий А. К. и др. Остеоартроз: современное состояние проблемы: (аналитич. обзор) // Вестн. травма-
- тологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2001. № 2. С. 96–99.
- Панасюк А. П., Ларионов Е. В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани // Науч.-практ. ревматология. 2000. № 2. С. 46–55.
- Сидоркина А. Н., Сидоркин В. Г. Биохимические аспекты травматической болезни и ее осложнений. Н. Новгород: ННИИТО, 2007. 120 с.
- Токмакова А. Ю., Анциферов М. Б., Дедов И. И. Медикаментозная терапия ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа // Сахарный диабет. 1999; 1.
- Чичасова Н. В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // Ревматология. 2005. Т. 7, № 8. С. 634–638.
- Шаповалова В. М., Грицанов А. И., Ерохов А. Н. Травматология и ортопедия. СПб: Фолиант, 2004. 543 с.
- Яровая Г. А. Калликреин-кининовая система. Новые факты и концепции: (обзор) // Вопр. мед. химии. 2001. Т. 47, № 1. С. 20–42.
- Altman R. D. Structure-disease-modifying agents for osteoarthritis // Semin. Arthritis Rheum. 2005. Vol. 34 (Suppl. 2). P. 3–5.
- Bullough P. G. The pathology of osteoarthritis. Philadelphia, 1992. P. 39–70.
- Carney S. L. Effect of diacetyl rhein on the development of experimental osteoarthritis. A biochemical investigation // Osteoarthritis Cartilage. 1996. Vol. 4, № 4. P. 251–261.
- Hochberg M. C., Altman R. D., Brandt K. D. et al. Cuidelines for the medical management of osteoarthritis // J. Arthritis & Rheumatism. 1995. Vol. 38, № 10. P. 1535–1540.
- Gaddi A., Galetti C. et al. Meta analysis of some results of clinical trails of sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease // J. Int. Med. Res. 1996; 24: 389–406.
- Lorenzo P., Bayliss M. T., Heinegard D. Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis // Matrix. Biol. 2004. Vol. 23, № 6. P. 381–391.
- Masuhara K., Lee S. Bak, Nakai T. et al. Matrix metalloproteinases in patients with osteoarthritis of the hip // Int. Orthop. 2000. Vol. 24, № 2. P. 92–96.
- Tchetverikov I., Lohmander L. S., Verzijl N. et al. MMP protein and activity levels in synovial fluid from patients with joint injury, inflammatory arthritis, and osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64, № 5. P. 694–698.
- Moskowitz R. W., Kelly M. A., Lewallen D. G. Understanding osteoarthritis of the knee causes and effects // Am. J. Orthop. 2004. Vol. 33 (2 Suppl.). P. 5–9.
- Vignon E., Garnero P., Dalmat P. et al. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis: an update on biochemical markers Osteoarthritis Cartilage. 2001. № 9. P. 289–293.

Пиоглитазон в клинической практике – оценка эффективности и безопасности

О. С. Огарева*

А. В. Зилов**, кандидат медицинских наук, доцент

*БУЗ Орловской области «Поликлиника № 5», Орел

**УКБ № 2 ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, ядерные рецепторы, тиазолидиндионы, пиоглитазон, сульфонилмочевина, гликлазид, гликированный гемоглобин, липидный спектр, адипонектин, эффективность, безопасность.

Одной из ведущих причин развития сахарного диабета (СД) 2-го типа является инсулинорезистентность, т. е. сниженная чувствительность периферических тканей к физиологическому действию инсулина. Тиазолидиндионы (ТЗД), представляющие собой синтетические агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами гамма (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors gamma, PPARs-gamma) (PPAR-гамма), подобно бигуанидам, повышают чувствительность клеток организма человека к инсулину. PPAR как представители семейства ядерных рецепторов регулируют транскрипцию генов через активацию гистонацетилазы. Активирование PPAR лигандами ведет к формированию гетеродимеров с ретиноидными X-рецепторами (The retinoid X-receptors, RXRs). Образовавшийся димер PPAR-RXR связывается со специфическими последовательностями ДНК, называемыми пероксисомальными пролифераторотверженными элементами, которые стимулируют транскрипцию генов-мишеней [1]. Описано три подтипа PPAR: альфа, бета (или дельта), гамма-1, 2, 3. Последние полтора десятилетия активно изучаются PPAR-гамма, максимальная концентрация которых наблюдается в клетках жировой (около 90%) и мышечной ткани (10%) [2]. Действие ТЗД обусловлено непосредственным связыванием и активацией PPAR-гамма, что приводит к транскрипции генов белков, ответственных за синтез липопротеидов, дифференцировку и обмен адипоцитов. Активация PPAR-гамма также модулирует транскрипцию ряда генов, связанных с передачей эффектов инсулина на клетки и участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизма липидов. Помимо снижения уровня гликемии, улучшения чувствительности к инсулину действие ТЗД (пиоглитазон) благоприятно влияет на липидный профиль, снижение таких параметров, как выраженность микроальбуминурии, уровень ингибитора активатора плазминогена-1, С-реактивный белок (СРБ), продукцию свободных жирных кислот, пролиферацию/миграцию макрофагов в стенку сосуда, а также повышение уровня адипонектина [3, 4].

Группа ТЗД изначально включала в себя три препарата: троглитазон, пиоглитазон, росиглитазон (рис. 1).

Троглитазон был отозван в 2000 году ввиду высокой гепатотоксичности (что обусловлено наличием альфа-токоферола в его боковой цепи). Применение росиглитазона на сегодняшний день существенно ограничено. Метаанализ 42 исследований показал увеличение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смертности при применении росиглитазона. В трех крупных исследованиях — DREAM, ADOPT, RECORD — показано увеличение риска развития сердечной недостаточности при применении росиглитазона в сравнении с метформином, глибенкламидом и плацебо [5, 6]. Данные обстоятельства заставляют с большой осторожностью относиться ко всей группе тиазолидиндионов, несмотря на столь важные аспекты для профилактики нарушения толерантности к глюкозе и лечения СД 2-го типа [7, 8]. Однако споры, которые на протяжении 10 лет велись относительно судьбы росиглитазона, накладывают тень и на пиоглитазон. При этом на территории РФ не было проведено больших исследований по анализу безопасности данного препарата.

Указанные положения определили актуальность проблематики и послужили поводом для получения собственного клинического опыта по оценке эффективности и безопасности терапии пиоглитазоном больных СД 2-го типа.

Цель проведенного исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии гликлазидом (как представителя класса сульфонилмочевин) с метформином и пиоглитазоном с метформином.

Материалы и методы исследования. В рандомизированное открытое сравнительное проспективное наблюдательное исследование было включено 52 пациента (27 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 50 до 78 лет с диагнозом СД 2-го типа средней тяжести в фазе декомпенсации. Стаж заболевания составил $2,8 \pm 0,6$ года.

Все наблюдаемые пациенты проходили обследование и получали лечение в БУЗ Орловской области «Поликлиника № 5». В исследование были включены пациенты с СД 2-го типа, принимающие в качестве сахароснижающей терапии только метформин от 1,5 до 3 г более 3 месяцев, в возрасте от 18 до 80 лет, с индексом массы тела (ИМТ) до 35 кг/м^2 и уровнем гликированного гемоглобина от 7,1 до 11,5%.

В исследование не были включены пациенты с III–IV функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации Нью-Йоркской ассо-

Таблица

Общая клиническая характеристика пациентов

Параметры	Группа № 1 (гликлазид + метформин)	Группа № 2 (пиоглитазон + метформин)
Количество пациентов	23	29
Пол (муж. (%)/жен. (%))	43%/57%	59%/41%
Возраст, годы	66,26 ± 11,3	58,34 ± 8,29
ИМТ, кг/м ²	30,03 ± 2,98	31,15 ± 3,21
Стаж сахарного диабета, годы	2,6 ± 0,5	2,9 ± 0,8
Холестерин, ммоль/л	4,28 ± 0,99	4,03 ± 1,11
HbA _{1c} , %	8 ± 0,68	8,16 ± 0,72
Гликемия, ммоль/л	8,46 ± 1,05	8,36 ± 1,03
АД, мм рт. ст.		
Систолическое	131,52 ± 13,18	136,55 ± 19,04
Диастолическое	78,48 ± 5,92	83,1 ± 9,95
Принимаемые классы препаратов (%)		
Гипотензивные препараты	83%	76%
Аспирин	83%	76%
Статины	83%	72%

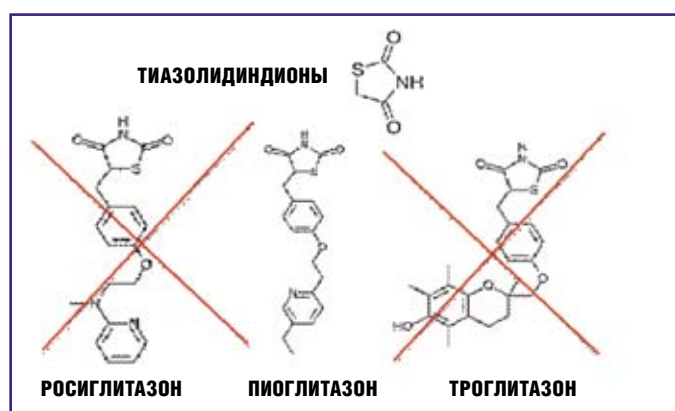


Рис. 1. Тиазолидиндионы

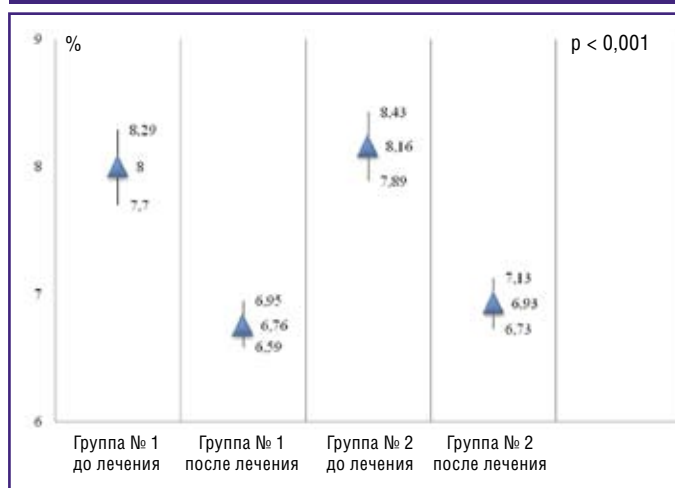


Рис. 2. Динамика гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2-го типа до и после лечения

бина (HbA_{1c}) — 8,0 ± 0,68%, артериальное давление (АД) — 131,52 ± 13,18/78,48 ± 5,92 мм рт. ст. Данной группе больных в дополнение к основному лечению метформином был добавлен гликлазид (Глидиаб МВ) в дозировке 30 мг, с возможностью дальнейшей титрации дозы препарата по необходимости.

Группу № 2 составили 29 человек (59% мужчин и 41% женщин). Средний ИМТ в группе составил 31,15 ± 3,21 кг/м², уровень HbA_{1c} — 8,16 ± 0,72%, АД — 136,55 ± 19,04/83,1 ± 9,95 мм рт. ст. Данной группе пациентов в дополнение к метформину был добавлен пиоглитазон (Диаглитазон) в дозировках от 15 до 45 мг по необходимости.

С целью оценки эффективности проводимой терапии каждый пациент осуществил 7 визитов на протяжении 52 недель наблюдения. На каждом визите у всех больных проводилось изучение жалоб, данных анамнеза, полное физикальное обследование. Ежеквартально оценивался контроль гликемии по плазме венозной крови и дневнику самоконтроля, уровня HbA_{1c}, производился контроль липидного спектра, анализ «маркеров» резистентности к инсулину (СРБ, фибриноген, иммунореактивный инсулин). В начале и конце исследования осуществлялся контроль ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сонных артерий.

С целью оценки безопасности проводимой терапии осуществлялся контроль гипогликемий, оценивались показатели уровня трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ)), креатинина, щелочной фосфатазы, проводилась эхокардиография.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, основным клиническим характеристикам.

На момент включения в исследование большинство пациентов обеих групп получали комплексное медикаментозное лечение, включающее метформин (как единственный сахароснижающий препарат) и препараты для лечения сопутствующей сердечно-сосудистой патологии: антигипертензивные препараты, Аспирин, дислипидемические средства (статины) (табл.).

Результаты. В обеих группах отмечено существенное улучшение показателей углеводного обмена, что отражено и в динамике гликированного гемоглобина: группа № 1 — с 8,0 ± 0,68% до 6,77 ± 0,42% (p < 0,001), группа № 2 с 8,16 ± 0,72% до 6,93 ± 0,53% (p < 0,001) (рис. 2); и в показателях тощачковой глюкозы плазмы (венозной крови): группа

циации сердца (New York Heart Association, NYHA), с ИМ и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в остром и подостром периодах, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин, повышением уровня трансаминаз в 3 и более раз, отеками любой этиологии.

В группу № 1 были рандомизированы 23 человека (43% мужчин и 57% женщин). Средний ИМТ в группе составил 30,03 ± 2,98 кг/м², уровень гликированного гемогло-

№ 1 — с $8,45 \pm 1,05$ ммоль/л до $5,54 \pm 0,85$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — с $8,36 \pm 1,03$ ммоль/л до $5,38 \pm 1,32$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения).

Подробные рекомендации по изменению образа жизни (исключение легко усваиваемых углеводов, ограничение суточного употребления жира, частое дробное питание, аэробные физические нагрузки умеренной интенсивности в течение трех не последовательных дней в неделю) были даны на первом визите пациентам обеих групп, далее на каждом визите со всеми пациентами велась беседа о принципах рационального питания. Несмотря на ожидаемое более выраженное повышение массы тела у пациентов на фоне приема ТЗД по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами, динамика ИМТ в обеих группах была незначительна: группа № 1 — с $30,03 \pm 2,98$ кг/м² до $29,9 \pm 3,11$ кг/м² ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения); группа № 2 — с $31,15 \pm 3,21$ кг/м² до $31,13 \pm 2,86$ кг/м² ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения). Данные показатели, вероятнее всего, связаны с целенаправленной мотивацией и приверженностью пациентов к лечению.

Принимая во внимание, что основной причиной развития СД 2-го типа является инсулинорезистентность, в ходе исследования проводился анализ иммунореактивного инсулина (ИРИ) и расчет индекса НОМА-IR по формуле (глюкоза натощак, ммоль/л)/22,5. Параметры ИРИ в группе № 1 составили — $7,14 \pm 8,87$ мкМЕ/мл (исходно) и $6,95 \pm 7,84$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$) (после лечения); в группе № 2 — $7,68 \pm 7,35$ мкМЕ/мл (исходно) и $5,43 \pm 4,44$ мкМЕ/мл ($p < 0,001$) (после лечения). Показатели индекса НОМА в группе № 1: $2,74 \pm 3,63$ (исходно) и $2,15 \pm 2,78$ ($p < 0,001$) (после лечения); в группе № 2 — $2,53 \pm 2,37$ (исходно) и $1,44 \pm 1,12$ ($p < 0,001$) (после лечения). Данные расчеты свидетельствуют о более выраженном снижении риска развития инсулинорезистентности в группе, в качестве основного лечения получавшей ТЗД.

С целью оценки влияния препаратов на состояние сосудистой стенки всем пациентам ежеквартально проводился контроль «маркеров» воспаления. Динамика СРБ и фибриногена за 52 недели наблюдения оказалась незначительной в обеих группах: СРБ: группа № 1 — с $6,42 \pm 3,66$ до $5,45 \pm 2,59$ (мг/л) ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — с $6,04 \pm 2,45$ до $6,52 \pm 3,9$ (мг/л) ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения). Фибриноген — группа № 1 — с $2,76 \pm 0,56$ до $2,99 \pm 0,74$ (г/л) ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — с $2,73 \pm 0,73$ до $2,86 \pm 0,92$ (г/л) ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения). На основании чего можно сделать вывод, что используемые препараты не способны усугублять воспалительный процесс.

Ряд исследований выявляли [9], что на фоне лечения различными пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) может наблюдаться положительная динамика по толщине комплекса интима/медиа (КИМ), степени плотности атеросклеротических бляшек (АСБ). В начале и в конце исследования нами проводилась УЗДГ сонной артерии. За год терапии динамика толщины КИМ составила: группа № 1 — с $1,03 \pm 0,17$ до $1,02 \pm 0,14$ (мм) ($p < 0,001$), группа № 2 — с $1,03 \pm 0,18$ до $0,99 \pm 0,16$ (мм) ($p < 0,001$). У 23,7% больных в группе № 1 до начала наблюдения в типичном месте (плечевоголовной ствол, общая сонная артерия) были зарегистрированы АСБ,

Выбор препарата с учетом основного звена патогенеза



- Широкий спектр дозировок - оптимальные возможности для выбора терапии
- Большой опыт клинического применения
- Качество производства

**ВЕДУЩИЙ
РОССИЙСКИЙ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
САХАРОСНИЖАЮЩИХ
ПРЕПАРАТОВ**

акрихин

142450 г. Старая Купавна, Московская обл.,
Ногинский р-н, ул. Кирова, 29
Тел.: +7 (495) 702 95 06, факс: +7 (495) 702 95 03

www.akrikhin.ru

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ДЕКАБРЬ

ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ

XI Московская Ассамблея

13–14 декабря, Здание Правительства Москвы

(ул. Новый Арбат, 36/9)

Тел.: (495) 797-62-92

E-mail: info@infomedfarmdialog.ru

www.infomedfarmdialog.ru

АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

II Межрегиональная конференция

15 декабря, Здание Правительства Москвы (ул.

Новый Арбат, 36/9)

Тел.: (495) 797-62-92

E-mail: info@infomedfarmdialog.ru

www.infomedfarmdialog.ru

ФЕВРАЛЬ

9-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА А.М. ВЕЙНА

«ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 2013»

15–16 февраля, Москва, ул. Русаковская 24,

гостиница «Холидей Инн, Москва, Сокольники»

E-mail: vc@paininfo.ru

www.vein.paininfo.ru

XVII СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

II ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ,

III ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

14–17 февраля 2013 года,

Москва, Краснопресненская наб., 12,

Центр международной торговли, 4-й подъезд

8 (499) 134-13-08, 134-30-83; (495) 631-14-12

www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

20-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА

«ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА - 2013»

15–17 февраля 2013 года,

Москва, Краснопресненская наб., 12,

Центр международной торговли, 4-й подъезд

8 (495) 631-14-12

АПРЕЛЬ

ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15-19 апреля 2013 г., Москва,

проспект Вернадского, д. 84 (здание РАГС)

Минздравсоцразвития РФ, Министерство

образования и науки РФ, РАН, РАМН, РМАПО,

Фонд «Здоровье»

Тел.: (499) 267-50-04, 261-22-09

Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru

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

реклама

стенозирующие просвет сосуда от 20% до 50%. Через 1 год лечения АСБ были зарегистрированы у 24% больных. В группе № 2 АСБ бляшки до лечения были зарегистрированы у 17,59%, через 52 недели наблюдения у 17,07%.

Учитывая, что на момент включения большинство пациентов получало гипополипидемические препараты (статины), динамика липидного обмена в обеих группах не имела существенной разницы. Группа № 1: холестерин — $4,28 \pm 0,99$ ммоль/л и $4,39 \pm 1,16$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — $4,03 \pm 1,11$ ммоль/л и $4,53 \pm 1,06$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения). Триглицериды — группа № 1 — $1,11 \pm 0,32$ ммоль/л и $1,38 \pm 1,10$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — $1,03 \pm 0,24$ ммоль/л и $1,47 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения). Холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП): группа № 1 — $3,01 \pm 0,74$ ммоль/л и $2,9 \pm 0,57$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — $2,91 \pm 0,5$ ммоль/л и $2,8 \pm 0,52$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения). Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП): группа № 1 — $4,83 \pm 1,68$ ммоль/л и $3,25 \pm 1,45$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения), группа № 2 — $4,48 \pm 1,43$ ммоль/л и $3,36 \pm 0,92$ ммоль/л ($p < 0,001$) (соответственно до и после лечения).

В обеих группах за весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного эпизода гипогликемии (гликемия ниже 3,9 ммоль/л).

Внутрисердечную гемодинамику и состояние диастолической функции левого желудочка оценивали по данным эхокардиографии. Принимая во внимание тенденцию к задержке жидкости с развитием отека и сердечной недостаточности на фоне терапии росиглитазоном, что служило основной причиной для ограничения использования данного препарата, проводился контроль за состоянием перикарда. В ходе исследования жидкости в полости перикарда зарегистрировано не было ни в группе, получавшей гликлазид, ни в группе, получавшей пиоглитазон, что свидетельствует о безопасности приема ТЗД в плане развития сердечно-сосудистых катастроф.

Из всего вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1. Комбинированная терапия различными группами ПССП (сульфонилмочевина, ТЗД) является эффективной.
2. Терапия пиоглитазоном безопасна, однако требует более длительных клинических наблюдений.
3. Улучшение гликемического контроля на фоне терапии пиоглитазоном сопровождалось отсутствием задержки жидкости, положительным влиянием на снижение маркеров атеросклеротического воспаления и улучшением (уменьшением) толщины КИМ.■

Литература

1. Saltiel & Olefsky // Diabetes. 1996; 45: 1661–1669.
2. Corton et al., 2000.
3. Inzucchi S. E. // JAMA. 2002; 287: 360–372.
4. Bailey C. J., Day C. // Int J Clin Pract. 2004, September, 58, 9, 867–876.
5. DREM Trial Investigators // Lancet. 2006; 368: 1096–1105.
6. Viberti G. et al. // Diabetes Care. 2002; 25: 1737–1743.
7. N Engl J Med. 2011; 364: 1104–1115.
8. R. De Fronzo et al. // N Engl J Med. 2011; 364: 1104–1115.
9. McGuire D. K., Inzucchi S. E. // Circulation. 2008; 117: 440–449.

Тиазолидиндионы: «герои нашего времени»

Ан. А. Александров*, **, доктор медицинских наук, профессор

С. С. Кухаренко*, кандидат медицинских наук

М. Н. Ядрихинская*, кандидат медицинских наук

О. А. Шацкая*, кандидат медицинских наук

Е. Н. Дроздова*

*ФГБУ ЭНЦ,

**ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

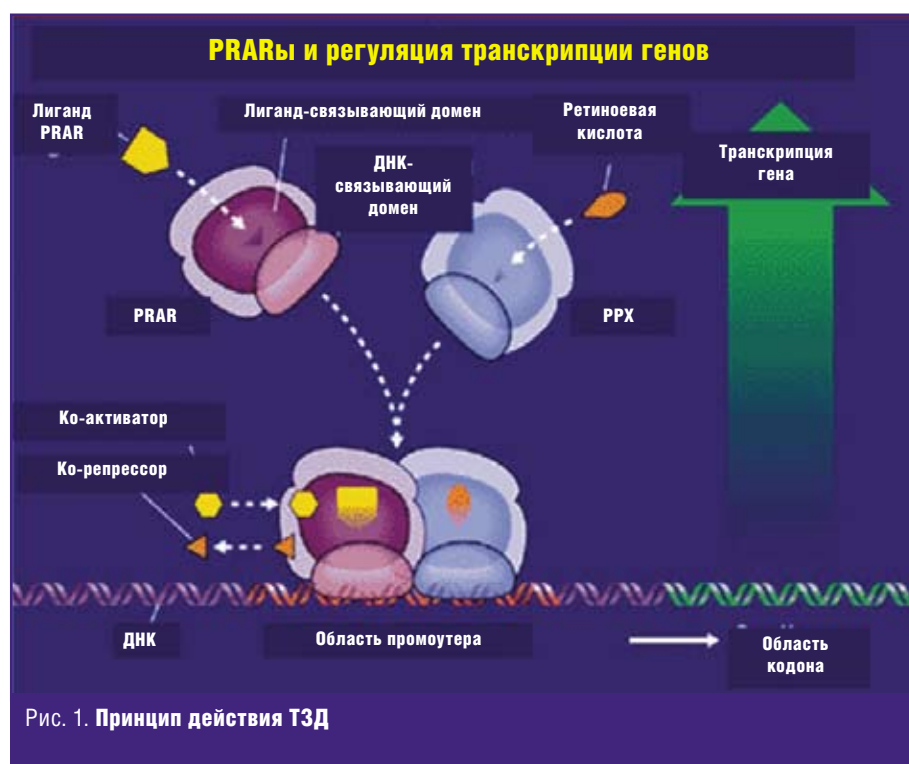
Ключевые слова: клеточные ядерные рецепторы, тиазолидиндионы, сахарный диабет, рестеноз, артериальное давление, пероксисома, макрососудистые осложнения, отек, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, вес тела, инсулинорезистентность, сахароснижающая терапия.

«Я глупо создан: я ничего не забываю»

М. Ю. Лермонтов. Герой нашего времени

Инсулин-сенситайзеры, тиазолидиндионы (ТЗД), были впервые открыты в Японии в результате разработок Takeda Chemical Industries. Внедрение подобных препаратов в клинику произошло в результате почти 40-летних интенсивных исследований. Основным компонент нового класса препаратов AL-321 был создан Takeda Chemical Industries в 1975 году. Из 2000 изученных различных производных этого исходного вещества в 1982 году впервые было создано лекарство, пригодное для клинического применения. Препарату было присвоено название «пиоглитазон» [1].

К 2000 году на рынке присутствовало 3 препарата этой группы. К настоящему времени один полностью запрещен (троглитазон), клиническое использование второго (росиглитазона) выявило реальную опасность увеличения развития инфаркта миокарда (ИМ) в отдельных популяциях больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, и поэтому большинство стран, как минимум, ввело ограничения на его использование. Третий ТЗД (пиоглитазон), внедренный в клиническую практику, в общем восприятии не достаточно четко дистанцирован от двух первых препаратов этой группы и у практикующих врачей популярностью не пользуется, хотя к нему каких-



то особых дополнительных претензий вроде бы не предъявлено.

Подобное восприятие во многом обусловлено тем, что все эти три препарата обладают ярко выраженным общим комплексом привлекательных свойств, ведущих к коррекции нарушений углеводного обмена и сопутствующих факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа.

Эти изменения обмена возникают в результате связывания данных препара-

тов с особой группой клеточных ядерных рецепторов, носящих исторически сложившееся название PPAR-рецепторы (англ. Peroxisome proliferator-activated receptors; рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом) [2–5].

PPAR-рецепторы относятся к особому виду ядерных рецепторов, которые регулируют экспрессию различных генов клетки в ответ на связывание подобных рецепторов с активаторами (лигандами) (рис. 1).

Таблица 1

Физиологические эффекты агонистов PPAR-гамма-рецепторов	
Жировая ткань	• Дифференцировка адипоцитов • Потребление глюкозы мышцами • Экспрессия фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа)
Бета-клетки	• Морфология и структура клеток
Сосуды	• Размер, тип и миграция молекул адгезии; функция эндотелия • Атерогенность липидов
Мышцы	• Поглощение и утилизация глюкозы
Печень	• Синтез глюкозы и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) • Инсулинорезистентность (ИР) печени
Почки	• Структура и функции клубочков

ТЗД избирательно взаимодействуют с PPAR-гамма-рецепторами. В настоящее время установлено, что активация PPAR-гамма-рецепторов ведет к изменению обмена углеводов, жиров и белков в клетке, а также к активации процессов клеточной дифференцировки. При этом значительно повышается чувствительность к инсулину жировой, мышечной и печеночной тканей. Данное свойство этой группы препаратов характеризует их как инсулин-сенситайзеры, делая их принципиально привлекательными для использования у больных СД 2-го типа. Ранее единственным препаратом, снижающим инсулинорезистентность (ИР) у подобных больных, был метформин [6] (табл. 1).

Как уже отмечалось, у ТЗД много общих весьма привлекательных свойств.

Позволим себе не останавливаться на их объективно доказанной способности снижать ИР у больных СД 2-го типа, контролировать уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в крови как в монотерапии, так и при сочетании с широким спектром других сахароснижающих средств [7].

В первую очередь хочется подчеркнуть, что прием этих препаратов, как правило, ведет к значительному улучшению основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и показателей сердечно-сосудистого прогноза.

Так, троглитазон снижает концентрацию глюкозы, триглицеридов и инсулина в крови, уменьшает уровень артериальной гипертензии (АГ), связанный с ИР и гиперинсулинемией, увеличивает экспрессию глюкозного транспортера (особенно GLUT-4) и нескольких промежуточных продуктов в инсулин-сигнальном каскаде. Было обнаружено также, что троглитазон угнетает вольтаж-зависимый вход в кардиомиоцит иона кальция под влиянием норадреналина, препятствуя, таким образом, кальциевой перегрузке миокардиальной клетки и ее последующему повреждению.

Кроме того, троглитазон снижает частоту вазоспастической стенокардии

у больных СД, уменьшает пролиферацию неоинтимы после коронарного стентирования больных СД 2-го типа и улучшает кровоток в коронарных сосудах сердца. К тому же при применении у больных с метаболическим синдромом он уменьшает частоту развития СД в будущем [8–11].

Таким образом, с точки зрения влияния на факторы сердечно-сосудистого прогноза при СД 2-го типа троглитазон ведет себя практически идеально. Необходимо ясно понимать, что запрещение применения троглитазона у больных СД 2-го типа никаким образом не было связано с его влиянием на факторы сердечно-сосудистого прогноза или его неэффективностью в отношении контроля углеводного обмена [12].

Данные о влиянии росиглитазона на факторы сердечно-сосудистого риска очень похожи и, пожалуй, даже более впечатляющие, чем у троглитазона.

Росиглитазон существенно снижает уровень триглицеридемии у декомпенсированных больных СД 2-го типа. Хотя при этом отмечается умеренное нарастание общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, но спектр холестерина ЛПНП становится менее атерогенным, за счет увеличения процентного содержания фракций ЛПНП, состоящих из более легких молекул ЛПНП. Антиатерогенное действие росиглитазона проявляется также в повышении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и особенно в нарастании пропорции фракции холестерина ЛПВП₂ [13]. Кроме того, росиглитазон способствует уменьшению поражения сосудистых стенок, улучшая функцию эндотелия, снижая уровень Е-селектина, увеличивая кровоток в сосудах конечностей под влиянием ацетилхолина, снижая микроальбуминурию у больных СД 2-го типа [14, 15], а также уровень С-реактивного белка. Клинически это находит свое отражение в достоверном уменьшении отношения

толщин интима/медиа в общих каротидных артериях у больных с ИБС, леченных росиглитазоном [16].

Достоверно уменьшая уровень матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9) [14], отражающей уровень риска разрыва атеросклеротической сосудистой бляшки у больных СД 2-го типа, и достоверно снижая концентрацию ингибитора активатора тканевого плазминогена 1 (ИАП-1) [17], уровень которого резко увеличен у больных СД 2-го типа, росиглитазон ведет к снижению риска разрыва атеросклеротических бляшек и снижает риск развития тромбоза коронарных сосудов у подобных больных.

Одновременно прием росиглитазона способствует снижению уровня систолического и диастолического артериального давления (АД) у больных СД 2-го типа, особенно по сравнению с больными, леченными препаратами сульфаниламочевина [18].

Прием росиглитазона больными СД 2-го типа во время ишемических стрессовых ситуаций достоверно улучшает показатели перфузии миокарда. К тому же росиглитазон достоверно снижает частоту рестенозов у стентированных пациентов с СД 2-го типа. Уровень рестенозов (определяемый как 50% перекрытие просвета стента) достоверно ниже в группе, получавшей лечение росиглитазоном (17,6%), по сравнению с группой плацебо (38,2%) [19].

Более того, аортокоронарное шунтирование у больных СД 2-го типа с тяжелым поражением коронарного русла достоверно улучшает 5-летний сердечно-сосудистый прогноз по сравнению с применением интенсивной комплексной кардиальной медикаментозной терапии только в группах больных, получавших в качестве сахароснижающей терапии росиглитазон (или пиоглитазон). При отсутствии сопутствующей терапии ТЗД достоверного различия сердечно-сосудистых прогнозов при интервенционном и интенсивном медикаментозном лечении больных СД 2-го типа выявить не удалось.

Особый интерес представляет влияние приема росиглитазона на пациентов, подвергнутых операции трансплантации сердца. Терапия росиглитазоном сопровождается достоверно более низкой частотой развития поражения коронарных сосудов в пересаженном сердце, меньшей частотой нефатальных кардиальных осложнений и более редким отторжением пересаженного сердца [20].

Таким образом, все вышеуказанные доказанные свойства росиглитазона находятся в вопиющем противоречии

со способностью этого препарата увеличивать количество ИМ в отдельных популяциях больных СД 2-го типа.

С точки зрения влияния на факторы риска развития ИБС пиоглитазон во многом напоминает росиглитазон. При этом известно, что пиоглитазон является ТЗД, который особенно выражено снижает уровень триглицеридов в крови, увеличивает концентрацию в крови холестерина ЛПВП и совсем не повышает уровня холестерина ЛПНП [21–26]. Модификация липидного спектра липопротеидов под влиянием пиоглитазона сопровождается увеличением процентного содержания фракции больших легких ЛПНП, что значительно уменьшает атерогенный потенциал данных липопротеидов [27].

Подобно росиглитазону пиоглитазон уменьшает уровень микроальбуминурии, способствует нормализации уровня АД, уменьшает соотношение толщин интимы/меди в каротидных сосудах больных СД 2-го типа [28].

В экспериментальных условиях остро-го коронарного синдрома под влиянием пиоглитазона отмечается уменьшение размеров ИМ. Интересно также, что применение пиоглитазона ведет к улучшению показателей диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) сердца, как правило, нарушенной у большинства у больных СД 2-го типа и являющейся одной из наиболее частых причин развития у них клинических признаков недостаточности кровообращения [29].

В специальном исследовании, изучавшем сердечно-сосудистые эффекты применения пиоглитазона The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive), в котором участвовало более 5000 больных с высоким риском макрососудистых осложнений, было показано, что лечение пиоглитазоном ведет к статистически недостоверному снижению риска коронарных и периферических осложнений и к статистически значимому уменьшению числа смертей от ИМ и инсультов, вместе взятых [30]. При этом пиоглитазон увеличивает чистоту развития сердечной недостаточности (СН), но не смертности, с ней связанной.

Вообще проблема нарастания клинических признаков СН (особенно отеков) при применении ТЗД характерна для любого из них: троглитазона, росиглитазона и пиоглитазона [31, 32]. Рекомендации по применению ТЗД оговаривают степени недостаточности кровообращения [32], при наличии которых у больных СД 2-го типа их использование запрещено [33].



Рис. 2. Рекомендации АНА/АДА (2003 г.) по применению ТЗД при ХСН, часть 1 [31, 32]

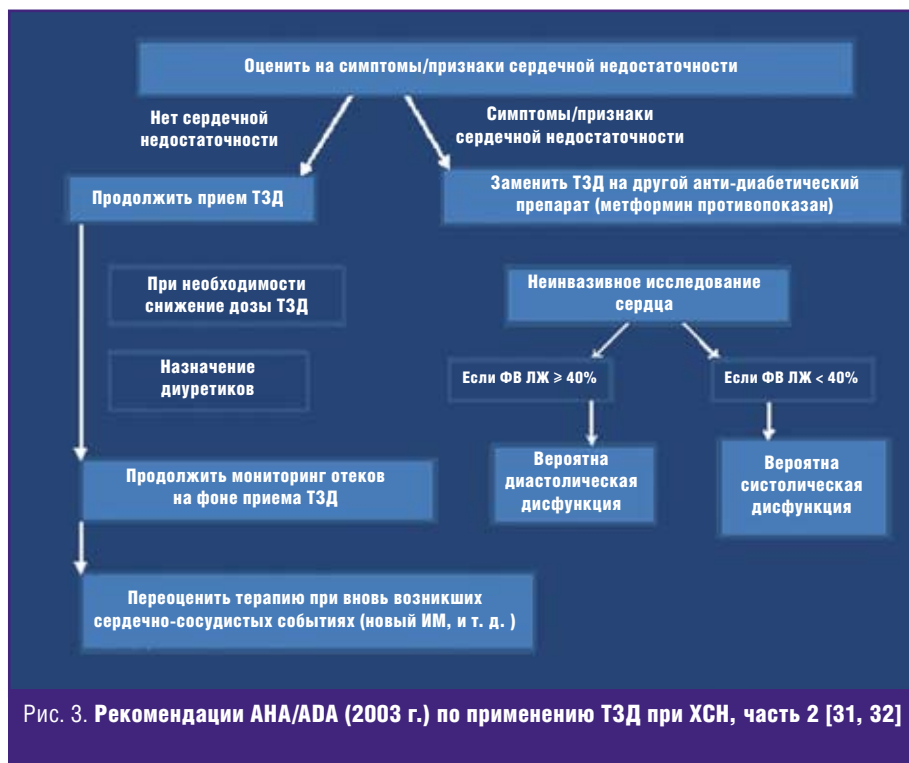


Рис. 3. Рекомендации АНА/АДА (2003 г.) по применению ТЗД при ХСН, часть 2 [31, 32]

Стоит при этом напомнить о том, что появление отеков при применении сахароснижающих препаратов не является уникальным свойством только ТЗД (табл. 2) [31, 32].

При этом появление других признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) отмечается у больных СД 2-го типа, принимающих ТЗД, в небольшом проценте случаев (табл. 3) [31, 32].

Совместные рекомендации Американской ассоциации сердца (American Heart Association, AHA) и Американской диабетологической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) (AHA/ADA, 2003 г.) достаточно подробно описывают алгоритм адекватного контроля за подобными осложнениями, появляющимися при применении ТЗД (табл. 4, 5, рис. 2, 3).

Таблица 2

Частота развития отеков у больных СД 2-го типа при применении ТЗД и других антидиабетических средств

ТЗД (монотерапия)	ТЗД + другие антидиабетические средства	ТЗД + инсулин
3,0–5,0%	3,0–7,5%	13,1–16,2%
Плацебо	Другое антидиабетическое средство (монотерапия)	Инсулин (монотерапия)
1,2–1,3%	1,1–2,5%	4,7–7,0%

Таблица 3

Низкая частота появления признаков ХСН у больных СД 2-го типа, леченных ТЗД

Плацебо	ТЗД (монотерапия)	ТЗД + другие антидиабетические средства	ТЗД + инсулин
< 1%	< 1%	< 1%	1–3%

Патогенез СН при приеме ТЗД не ясен, возможна связь с увеличением объема плазмы крови, при этом клинически важные изменения массы ЛЖ, фракции выброса ЛЖ и конечно-диастолического объема ЛЖ отсутствуют.

Таблица 4

Рекомендации АНА/АДА (2003 г.) по наблюдению за больными, получающими лечение ТЗД [31, 32]

- Все пациенты на терапии ТЗД должны быть инструктированы на мониторинг увеличения веса и возникновения отеков
- Хотя отеки не обязательно являются признаками СН, пациенты должны быть обследованы на ее наличие
- Если СН не выявлена, необходимо исключить другие возможные причины, прежде чем связывать отеки с приемом ТЗД
- Если СН выявлена или ее наличие вероятно, назначение ТЗД должно быть пересмотрено
- ТЗД должны быть отменены у всех пациентов с выявленной дисфункцией ЛЖ и развитием СН во время приема препаратов

Таблица 5

Рекомендации АНА/АДА (2003 г.) по применению ТЗД при ХСН [31, 32]

	Назначают ТЗД согласно инструкции	Назначают ТЗД, начиная с малых доз	ТЗД не назначают
Без кардиальной симптоматики			
Все пациенты	✓		
Пациенты с факторами риска СН		✓	
Без симптомов СН, но с ФВ < 40%		✓	
С симптомами СН			
NYHA класс I и II ХСН		✓	
NYHA класс III и IV ХСН			✓

У пациентов с I и II стадиями ХСН ТЗД должны назначаться с осторожностью, начиная с малых доз. Наблюдение с постепенным увеличением дозы гарантирует своевременное выявление увеличения веса, отеков и усугубление СН.

Следование данному алгоритму, безусловно, усложняет применение данного класса лекарственных средств, но никак не является непреодолимым препятствием по их использованию в клинике и тем более возможной причиной их клинического запрета.

Еще одно общее свойство ТЗД, стандартно относимое к нежелательным последствиям их применения, связано с их способностью увеличивать вес леченных больных [34]. В среднем, однако, подобное нарастание веса не превышает обычно 3%, что само по себе

вряд ли является катастрофическим. Конечно, не желательным, но свойственным и таким традиционным сахароснижающим препаратам, как препараты сульфанилмочевины и инсулин. Учитывая то, что при этом при применении ТЗД количество висцеральной жировой ткани в организме достоверно уменьшается [34], подобный прирост веса тела, пожалуй, более безопасен, чем тот, который возникает при применении вышеупомянутых традиционных сахароснижающих средств. Без сомнения, данное свойство ТЗД также не может служить основанием для отказа от их клинического применения.

Действительно, запрещение применения троглитазона и рекомендации по ограничению использования росиглитазона абсолютно не связаны

с общеизвестными побочными эффектами ТЗД.

Так, причина запрета троглитазона связана с выявившейся при его использовании в клинике гепатотоксичностью. Уже в первые два года его использования в США было выявлено более 500 подобных случаев, в т. ч. 43 случая острой печеночной недостаточности, закончившихся смертью 23 больных. В Японии у 153 больных СД, получавших троглитазон, развился тяжелый гепатит (8 летальных исходов). Из-за таких тяжелых побочных эффектов троглитазон был отозван с фармацевтического рынка в 2000 г. [35].

Сегодня на мировом фармацевтическом рынке присутствуют два представителя класса ТЗД — росиглитазон и пиоглитазон, зарегистрированные в США в 1999 г., в России — в 2004 г.

Опыт клинического применения росиглитазона, к сожалению, безжалостно разрушил многие надежды клиницистов. Уже некоторые ранние обсервационные наблюдения обнаружили вероятность повышения на 80% риска развития ИМ у пожилых больных, получавших росиглитазон, по сравнению с больными, принимавшими другие пероральные гипогликемические средства [36]. В то же время имелись работы, в которых подобный риск не был подтвержден [36].

К 2010 году повышение риска ИМ под влиянием росиглитазона было отмечено в 7 исследованиях, включавших несколько десятков тысяч больных СД 2-го типа [37–43], причем в 3 из них это повышение было статистически достоверно подтверждено [37, 42, 43]. Именно поэтому по мнению Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (The Food and Drug Administration, FDA) применение росиглитазона должно быть принципиально ограничено, особенно в условиях риска развития миокардиальной ишемии, особенно у людей, принимающих нитраты или находящихся на лечении инсулином [33].

В то же время еще в 2009 году в Канаде в ретроспективном когортном исследовании при сравнении риска развития ИМ, СН и летального исхода при использовании пиоглитазона и росиглитазона у 39 736 амбулаторных больных СД 2-го типа 66 лет и старше было обнаружено, что пиоглитазон подобных неблагоприятных эффектов не оказывает.

После сбалансирования групп больных по демографическим и клиническим данным, а также по дозам препаратов у больных, леченных пиоглитазоном, обнаружен более низкий риск развития ослож-

нений, чем у больных на терапии росиглитазоном (сбалансированный индекс риска (ИР) = 0,86, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,90). При дальнейшем анализе оказалось, что у больных на пиоглитазоне отмечался достоверно более низкий риск смерти (ИР = 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98) и достоверно более низкий риск развития СН (ИР = 0,77, 95% ДИ 0,69–0,87). Однако по частоте развития ИМ эти группы достоверно между собой не отличались. Одно дополнительное осложнение могло развиваться ежегодно среди 93 больных, леченных росиглитазоном, по сравнению с группой больных на пиоглитазоне [41].

В 2010 году с участием членов FDA было опубликовано еще одно сравнение терапии пиоглитазоном и росиглитазоном у 8667 больных СД 2-го типа в США. Было подтверждено, что назначение росиглитазона по сравнению с пиоглитазоном ведет к повышению риска инсульта, СН и общей смертности, а также увеличивает общее количество острых ИМ, СН, инсульта и общей смертности, вместе взятых, у лиц 65 лет и старше [44].

Сравнение сердечно-сосудистой безопасности применения пероральных сахароснижающих средств, опубликованное в эти же годы в Великобритании, показало, что применение пиоглитазона не только имеет значительно более благоприятный профиль риска по сравнению с росиглитазоном, но и ведет к более низкой общей смертности даже по сравнению с показателем общей смертности у больных, леченных метформином. Подобного эффекта в отношении общей смертности не обнаружено ни у одного другого сахароснижающего препарата.

Что же помешало троглитазону и росиглитазону достичь таких же потрясающих результатов, как это удалось пиоглитазону?

Удивительно, но причины серьезных клинических осложнений при применении троглитазона и росиглитазона можно попытаться объяснить еще одним общим свойством группы ТЗД — их воздействием на активность процессов свободнорадикального окисления в организме и связанной с этим их токсичностью.

Хорошо известно, что вначале выше-названную группу препаратов планировали использовать в качестве активных антиоксидантов. Разработка ТЗД затянулась на много лет, возможно, во многом из-за того, что при огромном количестве испытуемых субстратов у большинства из них отмечался непри-

емлемый уровень токсичности. Только три молекулы — троглитазон, росиглитазон, пиоглитазон, обладая на первый взгляд приемлемым уровнем токсичности, впоследствии были разрешены FDA к использованию в клинике.

Рецепторы, с которыми связываются ТЗД, активируются веществами, в результате приводящими к увеличению количества пероксисом в различных клетках организма. Пероксисомы — это внутриклеточные органеллы, которые впервые были описаны в 1954 г. J. Rhodin [45]. Пероксисомы присутствуют практически во всех клетках эукариот и представляют собой образования от 0,1 до 1,5 микрометров в диаметре, окруженные однослойной мембраной. Внутри пероксисомы наполнены матриксом, содержащим различные ферменты.

Установлено, что пероксисомные белки способны катализировать около 50 различных биохимических реакций. Ряд пероксисомных ферментов не имеет аналогов в других клеточных структурах.

Биохимическое исследование пероксисомной фракции показало наличие в них большого количества оксидаз, продуцирующих перекись водорода, и каталаз, это и явилось поводом для появления термина «пероксисомы». Оксидазы пероксисом служат одним из важных источников активных кислородных радикалов — супероксидного аниона, синглетного кислорода, гидроксильного радикала и перекиси водорода [45].

Цитологи до сих пор дискутируют, являются ли пероксисомы разновидностью лизосом или же самостоятельными древними домитохондриальными окислительными органеллами. Изменения пероксисом, касающиеся их числа и структурных компонентов, встречаются при многих болезнях человека. У человека повышение числа пероксисом отмечено в гепатоцитах при вирусном гепатите, лептоспирозе, в кардиомиоцитах — при длительном употреблении этанола [46]. Стоит напомнить, что изменения в миокарде под влиянием этанола могут вести не только к развитию клинической картины алкогольной кардиомиопатии, но и к появлению признаков острого ИМ. Главные механизмы развития ИМ при отравлении этанолом — не атеросклеротические: эндотелиальная дисфункция и спазм коронарных сосудов.

Таким образом, увеличение риска развития гепатитов и ИМ при приеме лекарств, взаимодействующих с рецепторами активаторов пролиферации пероксисом, вполне правомерно.

Как видно, 40-летний поиск по выбору не токсичных приемлемых клинических претендентов не закончился на лабораторно-экспериментальной стадии. Широкая многолетняя клиническая практика использования 3 первично отобранных препаратов показала, что реально у больных СД 2-го типа в клинике может быть применен только один из них — пиоглитазон. Потенциальная перспектива использования подобного типа препарата представляется уникальной. Хотя бы потому, что применение данного класса препаратов позволяет реально реализовать потенциальные преимущества интервенционных вмешательств на коронарных сосудах у больных СД. Более того, ТЗД являются пока единственным классом препаратов, специфически улучшающих диастолическую функцию сердца, развивающуюся в ответ на нарастание ИР. ■

Литература

- Ikeda H. Discovery of The Thiazolidinediones Class and its Distinct Futures. Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Type 2 Diabetes. Opportunities Offered by the Thiazolidinediones. 36 th Annual Meeting of the European Association for The Study of Diabetes. Report, 2000; 3.
- Rosen E. D., Spiegelman B. M. PPAR γ : a Nuclear Regulator of Metabolism, Differentiation, and Cell Growth // J. Biol. Chem. 2001, 276: 37731–37734.
- Desvergne B., Wahli W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Nuclear Control of Metabolism // Endocrine Reviews. 1999, 20: 649–688.
- Kelly D. P. The Pleiotropic Nature of the Vascular PPAR Gene Regulatory Pathway // Circulation Research. 2001; 89: 935–937.
- Guan Y. F., Breyer M. D. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Novel therapeutic targets in renal disease // Kidney Int. 2001, 60: 14–30.
- Willson T. M., Brown P. J., Sternbach D. D., Henke B. R. The PPARs: From Orphan Receptors to Drug Discovery // J. Med. Chem. 2000, 43; 4: 527–550.
- Lehmann J. M., Moore L. B., Smith- Oliver T. A., Wilkison W. O., Willson T. M., Kliewer S. A. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) // J. Biol. Chem. 1995; 270: 12953–12956.
- Kawasaki J., Hirano K., Nishimura J., Fujishima M., Kanaide H. Mechanisms of vasorelaxation induced by troglitazone, a novel antidiabetic drug, in the porcine coronary artery // Circulation. 1998; 98: 2446–2452.
- Nakajima T., Iwasawa K., Oonuma H., Imuta H., Hazama H., Asano M., Morita T., Nakamura F., Suzuki J., Suzuki S., Kawakami Y., Omata M., Okuda Y. Troglitazone inhibits voltage-dependent calcium currents in guinea pig cardiac Myocytes // Circulation. 1999; 99: 2942–2950.
- Mirakami T., Mizuno S., Ohsato K., Moriuchi I., Arai Y., Nio Y., Kaku B., Takahashi Y., Ohnaka M. Effects of Troglitazone on frequency of coronary vasospastic-induced angina pectoris in patient with

- diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 92–95.
11. Takagi T., Akasaka T., Yamamuro A., Honda Y., Hozumi T., Morioka S., Yoshida K. Troglitazone reduces neointimal Tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // *J. Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1529–1535.
12. Sinon S., Loke Y. K., Furrberg C. D. Thiazolidinediones and heart Failure // *Diabetes Care.* 2007; 30: 2148–2153.
13. Boyle P., King A. B., Olansky L., Marchetti A., Lau H., Magar R., Martin J. Effects of pioglitazone and Rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patient with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records // *Clin. Ther.* 2002; 24 (3): 378–396.
14. Haffner S. M., Greenberg A. S., Weston W. M., Chen H., Williams K., Freed M. I. Effect of Rosiglitazone Treatment on Nontraditional Markers of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // *Circulation.* 2002; 106: 679–684.
15. Albertini J. P. et al. Markers of Endothelial Dysfunction and Insulin Resistance. Beneficial Effects of Rosiglitazone in Type 2 Diabetes (abstract 494 P) // *Diabetes.* 2004; 53 (Suppl. 2): A117.
16. Sidhu J. S., Kaposzta Z., Markus H. S., Kaski J. C. Effect of Rosiglitazone on Common Carotid Intima-Media Thickness Progression in Coronary Artery Disease Patients Without Diabetes Mellitus // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 930–934.
17. Freed M. et al. Effect of combination therapy with rosiglitazone and Glibenclamide on PAI-1 antigen, PAI-1 activity, and tPA in patients with type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2000; 43 (supplement 1): A267, Abs 1024 + poster.
18. Sutton M., Rendell M., Dandona P., Dole J. F., Murphy K., Patwardhan R., Patel J., Freed M. A Comparison of the Effects of Rosiglitazone and Glyburide on Cardiovascular Function and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* 2002; 25: 2058–2064.
19. Choi D., Kim S.-K., Choi S.-H., Ko Y.-G., Ahn C.-W., Jang Y., Lim S.-K., Lee H.-C., Cha B.-S. Preventative Effects of Rosiglitazone on Restenosis After Coronary Stent Implantation in Patients With Type 2 Diabetes // *Diabetes Care.* 2004; 27: 2654–2660.
20. Srikanthan P. et al. Impact of Rosiglitazone on Vascular Events, Atherosclerosis and Allograft Rejection in Cardiac Transplant Patients with Diabetes (abstract 615 P) // *Diabetes.* 2004; 53 (Suppl. 2): A146.
21. Rosenblatt S., Miskin B., Glazer N. M., Prince M. J., Roberson K. E. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus // *Coron. Artery Dis.* 2001; 12: 413–423.
22. Kipnes M. S., Krosnick A., Rendell M. S., Egan J. W., Mathisen A. L., Schneider R. L. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study // *Am J Med.* 2001; 111: 10–17.
23. Einhorn D., Rendell M., Rosenzweig J., Egan J. W., Mathisen A. L., Schneider R. L. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group // *Clin Ther.* 2000; 22: 1395–1409.
24. Rubin C., Egan J., Schneider R. Combination therapy with pioglitazone and insulin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes.* 1999; 48 (Suppl. 1): A110; Abstract.
25. Winkler K., Friedrich I., Nauck M. et al. Pioglitazone reduces dens LDL-particles in patients with type 2 diabetes (abstract 592 p) // *Diabetes.* 2001; 50 (suppl. 2): A147.
26. Prince M. J., Zagar A. J., Robertson K. E. Effect of pioglitazone on HDL-C, a cardiovascular risk factor in type 2 diabetes (abstract 514 p) // *Diabetes.* 2001; 50 (suppl. 2): A128.
27. Miyazaki Y., Mahankali A., Matsuda M., Mahankali S., Hardies J., Cusi K., Mandarino L. J., DeFronzo R. A. Effect of Pioglitazone on Abdominal Fat Distribution and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2784–2791.
28. Koshiyama H., Shimono D., Kuwamura N., Minamikawa J., Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3452–3456.
29. Thiemeermann C., Wayman N. S. Menarini Academy Cardiovascular Research Awards in Basic Science 2001: ligands of the orphan receptor peroxisome-proliferator activator-gamma reduce myocardial infarct size // *Med Sci Monit.* 2001; 7: 787–789.
30. Dormandy J. A., Charbonnel B., Eckland D. J. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in the macroVascular Events): a randomized controlled Trial // *Lancet.* 2005; 366: 1279–1289.
31. Nesto R. W., Bell D., Bonow R. O. et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure; a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association // *Circulation.* 2003; 108 (23): 2941–2948.
32. Nesto R. W., Bell D., Bonow R. O., Fonseca V., Grundy S. M., Horton E. S., Le Winter M., Porte D., Semenkovich C. F., Smith S., Young L. H., Kahn R. Thiazolidinedione Use, Fluid Retention, and Congestive Heart Failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association // *Diabetes Care* January. 2004; 27: 256–263; doi:10.2337/diacare.27.1.256.
33. Kaul S., Bolger A. F., Herrington D., Giugliano R. P., Eckel R. H. Thiazolidinedione drugs and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association and American College of Cardiology foundation // *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1885–1894.
34. Carey D. G., Cowin G. J., Galloway G. J. et al. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients // *Obes Res.* 2002; 10: 1008–1015.
35. Tollman K. G. Thiazolidinedione hepatotoxicity: a class effect? // *Int J Clin Practice.* 2000; Suppl. 113: 29–34.
36. Singh S., Lake Y. K., Fuberg C. D. Long-term risk of Cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis // *JAMA.* 2007; 298: 1189–1195.
37. Gerrits C. M., Bhattacharya M., Manthena S., Baran R., Peres A., Kupfer S. A. A comparison of pioglitazone and rosiglitazone for hospitalization for acute myocardial infarction in type 2 diabetes // *Farmacoevidenciol Drug Saf.* 2007; 16 (10): 1065–1071.
38. Walker A. M., Koro C. E., Landon J. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents in the PharMetrics database 2000–2007 // *Pharmacoevidenciol Drug Saf.* 2008; 17 (8): 760–768.
39. Winkelmayer W. C., Setoguchi S., Levin R., Solomon D. H. Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy // *Arch Intern Med.* 2008; 168 (21): 2368–2375.
40. Doormuth C. R., MacLure M., Carney C., Schneeweiss S., Wright J. M. Rosiglitazone and myocardial infarction in patients previously prescribed metformin // *PLoS One.* 2009; 4 (6): e6080.
41. Juurink D. N., Gomes T., Lipscombe L. L., Austin P. C., Hux J. E., Mandani M. M. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study // *BMJ.* 2009; 339: b2942.
42. Ziyadeh N., McAfee A. T., Koro C., Landon J., Arnold Chan K. The thiazolidinediones rosiglitazone and pioglitazone and the risk of coronary heart disease: a retrospective cohort study using a US health insurance database // *Clin Ther.* 2009; 31 (11): 2665–2677.
43. Brownstein J. S., Murphy S. N., Goldin A. B. et al. Rapid identification of myocardial infarction risk associated with diabetes medication using electronic medical records // *Diabetes Care.* 2010; 33 (3): 526–531.
44. Graham D., Ouellet-Hellstrom R., MaGurdy T. E., Ali F., Sholley C., Worral C., Kelman J. A. Risk of acute myocardial infarction, Stroke, heart failure, and Death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone // *JAMA.* 2010; 304 (4): 411–418.
45. Rhodin J. Correlation of ultrastructure organization and function in normal and experimentally treated proximal convoluted tubule cells of the mouse kidney. Doctoral thesis // J. Rhodin; Karolinska Institute. Stockholm, 1954.
46. Gartner J. Organelle disease: peroxisomal disorders // *Eur J Pediatr.* 2000; 159 (Suppl. 3): S236–S239.

Аменорея у девушек-подростков: причины, диагностика

В. В. Смирнов, доктор медицинских наук, профессор

А. Г. Зубовская

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

Ключевые слова: ювенильная аменорея, нарушение менструального цикла, девушки, задержка полового развития, костный возраст, гормоны, наследственные заболевания, синдром, генетика, аномалии развития.

Аменорея (нарушение менструального цикла) в подростковом возрасте может быть следствием различных причин. Многообразие этиологических и патогенетических факторов вызывает трудности в ее диагностике, а следовательно, в лечении.

Формирование внутренних и наружных гениталий женского фенотипа во время внутриутробного развития является базовым и не требует активного гормонального влияния. Окончательное становление признаков, присущих женскому организму, происходит в период полового созревания и уже зависит от женских половых гормонов.

У эмбриона женского пола образование яичников происходит на 20-й неделе внутриутробного развития. К 8–13 неделе в корковом слое яичников выявляются ооциты — герминативные клетки. Комплекс ооцитов и окружающих их веретенообразных, отделенных от стромы клеток называют примордиальным фолликулом. К 5–6 месяцу гестации из веретенообразных клеток формируется гранулезная ткань вокруг ооцита, образуется первичный фолликул. К 7-му месяцу эмбрионального развития формируется антральный фолликул. Одновременно в яичниках происходит процесс атрезии фолликулов. К моменту завершения пубертата в яичнике остается 2–4 млн фолликулов [1].

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная регуляция половой функции осуществляется по принципу обратной связи и имеет волнообразный характер. Высокий уровень гонадотропинов у плода отмечается в середине беременности, и далее следует прогрессивное снижение к концу ее. В первые месяцы постнатального периода содержание гонадотропинов у девочек вновь повышается и снижается к двум годам. С этого времени до пубертата показатели гонадотропинов и эстрогенов очень низкие.

Повышение гонадотропных гормонов к пубертатному возрасту вызывает активный рост фолликулов, однако одновременно сохраняется интенсивная атрезия их.

Начало пубертата у девочек происходит при достижении ими II стадии развития молочных желез (по Таннер). У девочек это проявляется уплотнением железистой ткани под областью ареолы и пигментацией околососковой области молочной железы. Через 3–6 месяцев фиксируется лобковое оволосение, а через 1–1,5 года — подмышечное, которое, как правило, предшествует первой менструации (менархе).

По мере ускорения роста увеличивается объем яичников (с 1 см³ до 8 см³), размеры матки. В период, предшествующий менструации, визуализируется эндометрий, яичники могут иметь мультикистозное строение.

Первый менструальный цикл указывает на способность женского организма к репродуктивной деятельности. В европейской популяции средний срок наступления менархе составляет 12,8 ± 1 год. Время наступления пубертата зависит от многочисленных генетических и средовых факторов [2].

Менструальный цикл состоит из фаз, во время которых происходят изменения в яичниках и эндометрии матки. Началом цикла — фолликулярная фаза — считается первый день менструации. Эта фаза в среднем продолжается 14 дней. В этот период увеличивается секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в гипофизе, а в доминантном фолликуле яичника (граафов пузырек) — количество эстрадиола. В конце этой фазы происходит пиковый выброс лютеинизирующего гормона (ЛГ), который стимулирует разрыв фолликула и выброс зрелой яйцеклетки. Фаза овуляции протекает около трех дней и сопровождается снижением уровня ФСГ и ЛГ в организме.

За этим следует лютеиновая фаза, во время которой зрелый фолликул спадается и трансформируется в желтое тело. Последний выделяет прогестерон, эстрадиол, андрогены. Она продолжается в среднем 14 дней.

С фазностью секреции стероидов происходят изменения в наружных слоях эндометрия. В фолликулярную фазу железистая ткань эндометрия пролиферирует и активно секретирует, готовясь к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если беременность не наступает, желтое тело атрофируется. Снижается уровень прогестерона, что приводит к омертвлению слизистой эндометрия и отторжению его. Начинается новый менструальный цикл.

Основные причины аменореи [3]

1. Функциональная задержка полового развития.
2. Врожденные или приобретенные аномалии ЦНС и гипоталамо-гипофизарных структур, вызывающие нарушения секреции лютеинизирующего рилизинг-гормона (ЛГ-РГ) и/или гонадотропинов (ФСГ и ЛГ).
3. Пороки развития гонад.
4. Пороки развития наружных и внутренних гениталий.

В клинике чаще встречаются конституциональные и функциональные формы аменореи.

Функциональная задержка полового развития

Конституциональная задержка полового развития (КЗПР). Первичная аменорея может быть одним из симптомов КЗПР. В этом случае позднее менархе могло быть у матери, запоздалое половое развитие у отца и у других ближайших родственников.

Природа функциональной задержки пубертата остается неясной. Ключевым условием запуска пубертата является импульсный характер секреции ЛГ-РГ, который активирует выброс гонадотропинов. Важную роль в этом принимают ЦНС и подкорковые структуры, которые могут приводить к поздней активации данного механизма.

Девушки отстают в росте от своих сверстниц. Пубертатный скачок растянут во времени (от 14 до 18 лет). Масса тела соответствует фактическому росту. Внешний вид — инфантильный. Костный возраст отстает от паспортного на 2–3 года. Наружные и внутренние гениталии соответствуют биологическому возрасту.

При длительной задержке полового созревания могут формироваться евнухоидные пропорции тела. Особенно часто это наблюдается у подростков с ожирением.

Чрезвычайно важным симптомом, сопровождающимся КЗПР, является снижение костной плотности и снижение ее минерализации. Позднее менархе у девочек-подростков является фактором риска развития остеопороза.

Нервная анорексия. Одним из симптомов нервной анорексии является первичная аменорея. Нервная анорексия преимущественно встречается у девочек пубертатного возраста и в постпубертатном периоде. Больные отказываются от еды или после принятой пищи искусственно вызывают рвоту, принимают слабительные и клизмы. У них формируется патологическая убежденность в избыточности веса и навязчивое желание похудеть. Отказ от приема пищи приводит к выраженному похуданию вплоть до кахексии и различным соматоэндокринным расстройствам. Из клинических симптомов можно отметить приступы гипогликемии. Кожа сухая, тургор снижен, боли в животе, быстрая смена настроения [4].

Нервная анорексия характеризуется резким снижением секреции гонадотропных гормонов за счет уменьшения частоты и амплитуды импульсного выделения ЛГ, а также ослаблением активности гонадотропного релизинг-гормона, что приводит к нарушению менструальной функции. Наряду со снижением секреции гонадотропных гормонов происходит нарушение метаболизма половых гормонов, проявляющееся гипоэстрогемией. Имеющиеся при нервной анорексии сдвиги в метаболизме эстрогенов, по всей вероятности, неспецифичны и связаны с изменением массы тела или характера питания. Именно гипоэстрогенное состояние у пациенток с нервной анорексией лежит в основе их предрасположенности к остеопорозу. Его тяжесть определяется длительностью гипоэстрогемии. В связи с нарушениями метаболизма гонадотропных и половых гормонов пациенты с нервной анорексией в гормональном плане как бы возвращаются к препубертатному состоянию. При этом нарушение репродуктивной функции следует рассматривать как защитную реакцию в условиях пищевого дефицита и психических нагрузок. Потому для восстановления возрастной секреции гонадотропного релизинг-гормона требуется достижение идеальной массы тела и ликвидация психического стресса. Наряду с гипоэстрогемией нервная анорексия характеризуется повышением в крови кортизола (гормона надпочечников) с выделением его избыточного количества с мочой, а также снижением гормонов щитовидной железы — тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). Имеющая место при нервной анорексии недостаточная калорийность питания может обусловить повышение уровня гормона роста (ГР). Заболевание связывают с патологическим формированием личности, либо оно является одним из проявлений шизофрении.

Большинство пациенток обращаются к врачу еще до развития тяжелых нарушений питания. В таких случаях излечение может наступать спонтанно, без врачебного вмешательства. Если все же пациентки нуждаются в медицинской помощи, то она традиционно включает психоанализ, психотерапию, инструктаж членов семьи и принудительное кормление девушек. Независимо от применяемых методов лечения состояние большинства больных улучшается и масса их тела увеличивается. Регулярные физические нагрузки резко повышают уровень эстрогенов, что позитивно отражается не только на менструальной функции, но и на плотности костной ткани [5].

Однако бывают ситуации, когда нервная анорексия угрожает жизни пациенток. В тяжелых случаях, когда масса тела уменьшается на 40% и более, требуется немедленное принудительное парентеральное кормление (внутривенное введение глюкозы и белково-жировых растворов).

Аменорея может возникнуть у девочек также при высокой физической нагрузке, не соответствующей физическим возможностям: занятия спортом, танцы и др.

Гиперпролактинемия. Причиной аменореи может быть гиперпролактинемия. Секреция пролактина регулируется гипоталамусом, который вырабатывает пролактолиберин и пролактостатин (дофамин). Кроме того, тиреотропный гормон (ТТГ) и вазоактивный интестинальный пептид стимулируют секрецию пролактина.

Патогенез гипогонадизма при гиперпролактинемии обусловлен, прежде всего, подавлением импульсной секреции ЛГ-РГ, избытком пролактина и отрицательным влиянием на процессы стероидогенеза в гонадах. Нарушение гипоталамической регуляции секреции пролактина — снижение дофаминергического влияния или усиление продукции пролактолиберина — приводит к гиперплазии лактофоров гипофиза с возможным развитием микро- и макроаденом.

Самый ранний симптом гиперпролактинемии — нарушение менструальной функции, что является поводом для обращения пациенток к врачу. Обследование позволяет в некоторых случаях выявить аденому гипофиза еще на стадии микроаденом. Прولاктиномы, по данным детской клиники Эндокринологического научного центра РАМН (Москва), составляют 22% от диагностированных аденом гипофиза [2]. Чаше они выявлялись у девочек в период пубертата и проявлялись в виде синдрома первичной аменореи.

Гиперпролактинемия встречается при опухолевых заболеваниях гипоталамуса и гипофиза, повреждении ножки гипофиза, синдроме «пустого турецкого седла», а также травмах и воспалительных процессах основания черепа.

Первичная аменорея как следствие гиперпролактинемии встречается при некоторых эндокринных заболеваниях: первичном гипотиреозе, гигантизме, врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Гиперпролактинемия на фоне гипотиреоза развивается в ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов и повышение секреции тиреолиберина. Учитывая, что тиреолиберин является одним из основных факторов, стимулирующих как секрецию пролактина, так и ТТГ, повышение его концентрации приводит к гиперсекреции этих двух гормонов. Причиной гигантизма может быть смешанная аденома, секретирующая не только соматотропный гормон, но и пролактин.

Терапия данной группы пациенток должна быть направлена на адекватное лечение основного заболевания, которое нормализует секрецию пролактина, а следовательно, приводит к нормализации менструального цикла [6].

Врожденные или приобретенные аномалии ЦНС и гипоталамо-гипофизарных структур, вызывающие нарушения секреции ЛГ-РГ или гонадотропинов

Синдром Кальмана, впервые описанный в 1944 году, характеризуется гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией (отсутствием обоняния). Встречается в виде спорадических и семейных случаев. Было установлено, что заболевание обусловлено селективной недостаточностью гонадолиберина. В настоящее время выявлен ген, ответственный за нарушение транслокации нейтронов, секретирующих гонадолиберин.

У девочек наблюдается минимальное развитие вторичных половых признаков и первичная аменорея. Телосложение обычно евнухоидного типа, размах рук превышает рост пациентки на 5 см и более. Несмотря на задержку созревания скелета, скорость линейного роста обычно нормальная (за исключением отсутствия отчетливого «пубертатного рывка»). Конечный рост больных не страдает, так как зоны роста остаются открытыми до 18 лет и более. Что касается аноσμии, больные могут даже не отдавать себе отчет в том, что она у них имеется. Аносмия является следствием гипоплазии или аплазии обонятельных луковичек и ольфакторного тракта. С этим синдромом могут сочетаться и другие врожденные аномалии развития (сенсорная глухота, брахидактилия, атрофия зрительных нервов, подковообразная почка).

Содержание гормонов гипофиза, за исключением гонадотропинов, нормальное. Базальный уровень ФСГ и ЛГ снижен. У боль-

шинства полностью отсутствует пульсирующая секреция ЛГ. На введение люлиберина гонадотрофы не отвечают выбросом ЛГ, и он остается на допубертатном уровне, также как и половые стероиды.

Адиποзо-генитальная дистрофия (синдром Пехранца–Бабинского–Фрелиха). Заболевание связывают с поражением гипоталамо-гипофизарной системы различного генеза, следствием чего является неконтролируемое ожирение в 6–7 лет и гипогонадотропный гипогонадизм в пубертатный период. Помимо ожирения у девочек в 14 лет отсутствуют менструации. Наружные и внутренние гениталии имеют допубертатные размеры. Костный возраст отстает от паспортного.

У девочек-подростков недостаточно развиваются молочные железы. Волосистой покров на лобке и в подмышечных впадинах скудный.

Интеллект соответствует возрасту.

Синдром Лоренса–Муне–Барде–Бидля. Наследственное заболевание, характеризующееся гипогенитализмом, ожирением, пигментной дегенерацией сетчатки, умственной отсталостью и полидактилией. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. В настоящее время известно 18 генов, мутация которых может приводить к развитию синдрома. Базовым признаком этого заболевания является пигментный ретинит, полидактилия. Встречаются также аномалии развития внутренних органов: пороки сердца, почек. В гонадах выявляют склероз, гиалиноз.

Ожирение, появляющееся на 1–2 году жизни, быстро прогрессирует. Органические признаки поражения ЦНС проявляются в виде экстрапиримидных расстройств, судорог, грубой умственной отсталости.

Прогноз неблагоприятный. Больные умирают от сопутствующих заболеваний или почечной недостаточности. Вероятность повторного рождения больного ребенка составляет 25%. Предполагается, что при синдроме Лоренса–Муне–Барде–Бидля первичная аменорея связана с нарушением продукции гонадотропин-релизинг-гормона [7].

Пороки развития гонад

Синдром Шерешевского–Тернера (СШТ) — хромосомное заболевание, обусловленное полной или частичной X-моносомией. Встречается с частотой 1:2000–1:4000 новорожденных девочек. Отсутствие одной X-хромосомы приводит к нарушению превращения первичных гонад в яичники. Доказано, что для нормального развития яичников и образования примордиальных фолликулов необходимы две X-хромосомы.

Гонады при этом синдроме представляют собой недифференцированные соединительнотканые тяжи. В связи с этим у 95% подростков выявляется половой инфантилизм. Дисгенетичные яичники недостаточно продуцируют половые стероиды. У больных с СШТ матка и влагалище сформированы правильно, но возможна гипоплазия малых и больших половых губ. В период пубертата вторичные половые признаки отсутствуют: молочные железы не развиты. Лобковое и подмышечное оволосение скудное. Характерна первичная аменорея. Овариальная недостаточность сопровождается повышением уровня ФСГ и ЛГ.

Типичным для СШТ является низкорослость (рост не превышает 135–145 см) и короткая шея с крыловидными складками. Изменения скелета проявляются в виде вальгусной деформации конечностей, укорочения шейных позвонков, недоразвития лицевого скелета и высокого неба.

Более чем у 30% пациентов выявляют пороки сердца, почек, органов зрения.

Диагностика СШТ основывается на обнаружении кариотипа 45 XO или мозаичного варианта 45 X/46 XX.

Синдром Свайера — «чистая» дисгенезия гонад. Этот синдром характеризуется женским фенотипом у лиц с кариотипом 46XY. Мутации гена SRY (англ. sex-determining region on Y-chromosome), определяющего пол на 4–6 неделе гестации, вызывает формирование дисгенетичных гонад. Последние не синтезируют в соответствии с генотипом

тестостерон и антимюллеровый фактор. Внутренние половые органы формируются по женскому типу (матка, фаллопиевы трубы).

Чаще всего патология до пубертатного периода не диагностируется.

В пубертатный период подростки отстают в половом развитии: не развиваются молочные железы, отсутствуют менструации, но эти больные имеют нормальный или несколько повышенный конечный рост. Оволосение, лобковое и подмышечное, которое зависит от гормонов надпочечников, выражено слабо. При обследовании выявляется повышение ЛГ и ФСГ, снижение уровня половых стероидов в сыворотке крови [8].

В пубертатный период рекомендуется заместительная терапия эстрогенами. Дисгенетичные гонады следует удалить.

Синдром резистентных яичников (дефект рецепторов ЛГ). Инактивирующая мутация гена-рецептора ЛГ приводит к блокаде ЛГ-воздействия на клетку. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Формирование внутренних и наружных гениталий соответствует женскому типу. Пубертат может начинаться в обычные сроки. Но менструации приходят поздно и скудные. У части девочек может наблюдаться первичная аменорея. Основным симптомом резистентных яичников является отсутствие овуляции и бесплодие.

При обследовании регистрируют резкое увеличение уровня ЛГ, умеренную гипоестрогению (у девочек основным стимулятором секреции эстрогенов является ФСГ, а в овуляции главная роль принадлежит ЛГ). При ультразвуковом исследовании не выявляют каких-либо специфических изменений.

Дефицит фермента P450c17. Этот фермент необходим для синтеза кортизола и андрогенов (дегидроэпиандростерон и андростендион). Фермент P450c17 кодируется геном CYP17. Мутация этого гена приводит к блокаде биосинтеза кортизола в надпочечниках и половых стероидов в надпочечниках, яичниках и тестикулах. У лиц с мужским кариотипом инактивирующая мутация этого гена приводит к выраженным проявлениям гермафродитизма, т.е. отсутствие половых стероидов ведет к феминизации строения наружных гениталий, глюкокортикоидной недостаточности, повышению артериального давления, вызванному избыточной секрецией минералкортикоидов. Внутренние половые органы не дифференцированы.

Дефект этой ферментной системы в пубертатном периоде проявляется картиной гипогонадизма, а следовательно, у девочек-подростков отсутствует менархе.

Синдром тестикулярной феминизации (синдром Морриса). Частота встречаемости составляет 1:5000. Заболевание обусловлено нарушением действия тестостерона в тканях-мишенях, к которым, прежде всего, относятся ткани уrogenитального синуса. Все больные с этим синдромом имеют мужской генотип (46 XY) и женский фенотип.

У больных в эмбриональный период гонады не трансформируются в нормальные тестикулы, продуцирующие тестостерон, но клетки Сертоли секретируют достаточное количество антимюллера гормона, который способствует регрессу Мюллеровых протоков.

Наружные гениталии сформированы по женскому типу. Гонады располагаются в брюшной полости или в паховых каналах. До пубертатного периода диагноз ставится случайно, в связи с операцией по поводу паховой грыжи, где обнаруживаются неразвитые атрофичные тестикулы.

В пубертатный период формируется женский фенотип, хорошо развиты молочные железы, оволосение в лобковых и подмышечных областях отсутствует. В это время поводом для обследования является «первичная аменорея».

Конечный рост у этих пациентов выше среднего. Внутренние «женские» половые органы — матка, фаллопиевы трубы, верхняя часть влагалища — отсутствуют.

В крови выявляются высокие показатели тестостерона и эстрадиола. Повышение эстрадиола, достаточного для реализации

женского фенотипа, связано с периферическим превращением тестостерона в эстрогены.

Атрофичные тестикулы, которые склонны к озлокачествлению, следует удалять. Начиная с пубертата, проводят заместительную терапию женскими половыми гормонами.

Дефицит ароматазы. Ароматаза — фермент, необходимый для превращения тестостерона в эстрадиол (E_2) и андростендиона в эстрон (E_1).

Дефицит ароматазы у девочек приводит к отсутствию эстроген-независимых признаков полового созревания и появлению симптомов андрогенизации.

У новорожденных девочек (XX) отмечаются симптомы вирилизации наружных гениталий (гипертрофия клитора, сращение лабиального шва).

В пубертатном периоде у девочек с дефицитом ароматазы отсутствуют увеличение молочных желез и менструальная функция. Симптомы вирилизации усиливаются. В яичниках наблюдаются поликистозные изменения.

При лабораторных исследованиях выявляются высокие уровни тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерона и его сульфата. Уровень эстрогенов значительно снижен. Гонадотропные гормоны повышены. При генетических исследованиях обнаруживается мутация гена ароматазы CYP19.

Терапия эстрогеном оказывает положительное влияние на развитие молочных желез и появление менархе.

Синдром Штейна—Левентала (склерокистоз яичников, поликистоз яичников). Заболевание, в основе которого лежит процесс кистозной дегенерации яичников. Характеризуется олиго- или аменореей, избыточной массой тела, гирсутизмом, акне, алопецией, увеличенными, поликистозно измененными яичниками и ановуляторными циклами [9].

Патогенез синдрома окончательно не выяснен. Встречается у 1,4–2,5% обследованных по поводу аменореи девушек. Современные данные говорят о том, что в формировании синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) участвуют несколько факторов. Это нарушение секреции половых стероидов в яичниках, нарушение в системе гипоталамус—гипофиз—яичники, нарушение синтеза андрогенов в надпочечниках, яичниках, рецепторные нарушения в клетках эффекторов для этих гормонов, участвующих в реализации биологических эффектов. Определенный вклад в развитие СПКЯ вносит инсулинорезистентность, которая связана с нарушением действия инсулина как на рецепторном, так и пострецепторном уровнях, а также с гиперпролактинемией.

Заболевание выявляют в период пубертата в связи с нарушением менструального цикла (первичной или вторичной аменореей). Одновременно развиваются гирсутизм различной степени выраженности. Оволосение может быть над верхней губой, вокруг сосков молочных желез, вдоль белой линии живота, на бедрах. У большинства больных имеется различной степени выраженности ожирение. Наружные гениталии сформированы по женскому типу. Лишь у некоторых больных повышенные андрогены вызывают увеличение клитора.

Подтверждает диагноз увеличение почти в 2 раза ЛГ, при нормальном или даже сниженном уровне ФСГ. Соотношение ЛГ/ФСГ всегда увеличено. У половины больных увеличено содержание тестостерона и дегидроэпиандростерона-сульфата, у трети — пролактина. Проведение пробы с гонадолиберином вызывает гиперергическую реакцию с резким повышением ЛГ и отсутствием реакции со стороны ФСГ. Динамическое исследование гормонов ЛГ, ФСГ, эстрогена, прогестерона выявляет монотонные показатели, что подтверждает отсутствие повышения ректальной температуры. Это свидетельствует об ановуляторных циклах.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) яичники увеличены в размере, капсула плотная, строма хорошо определяется, обнаруживаются многочисленные кисты.

Пороки развития наружных и внутренних гениталий

Синдром Майера—Рокитанского—Кюстнера встречается с частотой 1:4500 новорожденных девочек. Бывают спорадические и семейные случаи. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Впервые заболевание может выявиться при обследовании половозрелых девушек в связи с первичной аменореей. Синдром характеризуется врожденной аплазией матки и верхней трети влагалища у пациентов с женским фенотипом и с кариотипом 46XX. Исследование с помощью УЗИ определяет отсутствие матки и ее придатков или их рудименты. Яичники обычных размеров. Содержание половых стероидов и гонадотропных гормонов в крови нормальное. Этот синдром может сочетаться с врожденными пороками почек, сердца, аномалиями скелета.

Ложная аменорея связана с аномалиями развития внутренних и наружных гениталий.

Аменорея может развиваться при наличии хорошо развитых яичников, матки и нормально протекающих в них изменений. Этот вид аменореи наблюдается при атрезии влагалища, зарастании маточного зева в результате воспалительных изменений, полностью заращенной девственной плевы. В клинике отмечают циклические боли в низу живота, пояснице. При ректальном исследовании можно выявить гематокольпос, гематометру. Эти изменения могут рассасываться перед следующей менструацией. Лечение хирургическое.

Итак, в комплекс диагностических мероприятий при ювенильной аменорее следует включать измерение роста, массы тела, соотношение верхнего и нижнего сегмента тела, рентгенографию черепа, компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию головного мозга, исследование костного возраста (рентгенографию кисти для оценки точек окостенения и зон роста), определение кариотипа, анализ крови на гормоны: уровень кортизола, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, эстрадиола, пролактина, прогестерона, ЛГ, ФСГ, ТТГ, Т3, Т4, ГР.

Необходимо УЗИ органов малого таза: определение степени развития матки, яичников, наличие полостных фолликулов в них. Исследование глазного дна, полей зрения проводится для уточнения состояния оптико-хиазмальной области. ■

Литература

1. Балаболкин М. И., Герасимов Г. А. Нервная анорексия и гормональные расстройства (обзор) // Журн. невропатол. и психиатр. 1994, вып. 4.
2. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патология. М., 2002. 232 с.
3. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. 2-е изд. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. С. 355. 1128 с.
4. Балаболкин М. И. Эндокринология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: «Универсум паблишинг», 1998. 582 с.
5. Agras W. S. Eating disorders: Management of obesity, bulimia, and anorexia nervosa. New York: Pergamon, 1987.
6. Освьяникова Т. В., Макаров И. О., Камилова Д. П., Хачатрян А. М. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению // Гинекология. Журнал для практикующих врачей. 2011, № 6, т. 13, с. 4–7.
7. Лильин Е. Т., Богомазов Е. А., Гоман-Кадошников П. Б. Генетика для врачей. М.: Медицина, 1990.
8. Stoicanescu D., Belengeanu V. et al. Complete Gonadal Dysgenesis With XY Chromosomal Constitution // Acta Endocrinologica (Buc) 2006, 2 (4): 465–470.
9. Кокоткина В. Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. 287 с.

Бесплодный брак

По данным разных авторов, от 10% до 20% всех браков являются бесплодными, представляя, таким образом, высокую социальную значимость в развитых странах. Женское бесплодие составляет 50–70%, а мужское 30–50% всех бесплодных браков.

Считают, что расстройства овуляции составляют 35–40%, трубно-перитонеальные факторы — 20–30%, различные гинекологические заболевания — 15–20%, иммунологические причины — 2–5% бесплодия. Очень часто имеется несколько причин бесплодия, а «необъяснимое» бесплодие обусловлено зачастую лишь нашей неспособностью объяснить отсутствие беременности у данной пациентки.

Эндокринные формы бесплодия характеризуются нарушениями овуляции. Хроническая ановуляция — симптом гетерогенной группы заболеваний, характеризующийся нарушениями циклических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе. Как правило, речь идет о поликистозных яичниках, постпубертантной форме адреногенитального синдрома, гиперпролактинемии, гиперандрогении, некоторых других нейроэндокринных расстройствах. Довольно часто в клинике женского бесплодия можно думать о недостаточности лютеиновой фазы цикла, возникающей на фоне стрессов, нейроинфекций, гиперандрогении, воспаления, гиперпролактинемии и т. д.

Трубно-перитонеальное бесплодие обусловлено анатомо-функциональными поражениями маточных труб и тазовой брюшины с формированием спаечных процессов различной тяжести. Нарушения функции маточных труб могут быть связаны с изменениями соотношения половых гормонов, аноргазмией, изменениями в системе простагландины-простаглицлины-тромбоксан А₂, гиперандрогенией, хроническим стрессом. Имеются данные, что у 54% пациенток, оперированных по поводу трубной беременности, отмечают выраженные гормональные нарушения. Причем у 40% — надпочечниковая гиперандрогения. Следовательно, сводить всю палитру поражений маточных труб к воспалению, как это, к сожалению, зачастую происходит, было бы неправильно. Безусловно, органические поражения маточных труб связаны с сексуально-трансмиссивными болезнями, туберкулезом, последствиями оперативных вмешательств в малом тазу и, особенно, аппендэктомией в детстве. Учитывая малую информативность гистеросальпингографии, вышесказанное определяет четкую и безальтернативную тактику ведения таких пациенток — безусловно, заключительным этапом обследования является оперативная лапароскопия, хромосальпингоскопия с необходимыми оперативными приемами, направленными на восстановление анатомической проходимости труб. Отметим, что возможны осмотр и манипулирование в просвете трубы лапаро- или гистероскопическим доступом — тубоскопия.

Из гинекологических заболеваний в клинике женского бесплодия чаще речь идет о миоме матки и эндометриозе. Возможность эндомиохирургической коррекции заболеваний малого таза лапароскопическим и гистероскопическим доступом при бесплодии у женщин радикально изменила подход к показаниям к оперативному лечению этих больных. Кстати говоря, вообще вся радикальная эндохирургия в гинекологии выросла из «коротких штанов» диагностической лапароскопии перед микрохирургическим реконструктивным вмешательством. Так, например, именно в клинике женского бесплодия консервативная миомэктомия лапаро- или гистерорезектоскопическим доступом, операции по поводу эндометриоза привели к мысли о возможности и значительно более радикальных вмешательств (гистерэктомия, лимфаденэктомия при далеко зашедшем процессе) и, наоборот, к возможно более раннему применению эндохирургии у молодых пациенток.

Иммунологическое бесплодие обусловлено образованием у женщины (или мужчин) антиспермальных антител в цервикальном канале (шеечное бесплодие). Применение барьерных методов контрацепции (презерватив) позволяет разобщить систему антиген-антитело и добиться успеха у 60% бесплодных пар.

Заслуживают упоминания у части пациенток так называемые «психогенные» факторы бесплодия, формирующие «синдром ожидания беременности».

Обследование и диагностика бесплодных пар будут успешными, если придерживаться типичного плана обследования. Начинать обследование

следует со спермограмм. Нужно помнить, что показатели спермограммы для каждого мужчины довольно стабильны и при наличии нормальной спермограммы ее можно не повторять. Патологические изменения в эякуляте требуют повторения обследования 2–3 раза. Недостаточный объем эякулята — олигоспермия, недостаточная подвижность — астеноспермия. Полагают, что фертильность эякулята во многом зависит от уровня простагландинов и Са⁺⁺, который, в свою очередь, повышается при повышении секреции. После выполнения спермограммы необходимо оценить посткоитальный тест (Шуварского-Хунера), заключающийся в оценке совместимости эякулята и цервикальной слизи.

Искусственное осеменение может быть осуществлено спермой мужа (ИОСМ) или донора (ИОСД). Абсолютными показаниями к ИОСД являются: отсутствие эякулята, азооспермия, тотальная некроспермия, тератоспермия, некоторые наследственные болезни, расстройства эякуляции, сопряженные с невозможностью добыть живых сперматозоидов из мочи (ретроградная эякуляция). Показания к ИОСМ: расстройства сперматогенеза, ретроградная эякуляция, импотенция. ИОСМ проводят после обогащения спермы или фильтрации для повышения количества активных сперматозоидов.

Абсолютные показания к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) — непроходимость или отсутствие маточных труб. Относительные — пластические операции на маточных трубах, если после операции прошло больше 1 года, а беременность не наступила; некоторые формы эндометриоза; «необъяснимое» бесплодие; иммунологическое бесплодие.

Противопоказания: аутосомно-рецессивные болезни, риск наступления которых превышает 25%, доминантно наследуемые болезни.

Успешное выполнение программы ЭКО возможно только в результате созревания нескольких доминантных фолликулов — суперовуляции. Перспективна стимуляция гонадотропными гормонами на фоне применения агонистов ЛГ-РГ (рилизинг-факторов лютеинизирующего гормона), т. е. путем создания «химической псевдоменопаузы» или «гипофизэктомии», что позволяет успешнее контролировать этот процесс и избежать гиперстимуляции яичников. Назначение агонистов приводит к прекращению менструальной функции за счет десинтизации гипофиза, последней менструации и менопаузы. Однако прекращение менструальной функции является кратковременным и в период постменопаузы пациентка не вступает, поэтому используется термин «псевдоменопауза» или «химическая кастрация». Далее необходимо контролировать число и рост фолликулов, толщину М-эха, концентрацию эстрадиола (Е₂). После культивации в течение 48 часов эмбрионы переносят в матку (не более четырех эмбрионов). Эффективность одной попытки, по данным зарубежных авторов, — 15%. Отечественные ученые указывают на то, что эффективность больше 50%, но число родов ниже из-за высокой частоты невынашивания.

Высокая себестоимость обследования и лечения бесплодных пар заставляет многих ученых в последние годы ставить вопрос об оптимизации подхода к применению дорогостоящих методик. Например, при 3–4 степени спаечного процесса не имеет ли смысл сразу предпринять попытку ЭКО после диагностической лапароскопии, отказавшись от second-look (контрольной или повторной) лапароскопии, снизив длительность и стоимость лечения?

Репродуктология является одним из самых перспективных и быстро развивающихся разделов современной гинекологической науки. Изучение динамически изменяющихся процессов в яичнике, эндометрии, различных схем гормоно- и антигормонотерапии во многом определяет прогресс медицины в целом.

М. М. Высоцкий, доктор медицинских наук, профессор

Литература

1. Бесплодный брак. Под ред. Т. Я. Пшеничниковой. М.: Медицина, серия «Библиотека Практического Врача», 1991.
2. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е. М. Вихляевой. М.: Медицинское информационное агентство, 1998. 768 с.



Since 1990

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

Особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей с ожирением и метаболическим синдромом

Т. А. Бокова, кандидат медицинских наук, доцент
ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Ключевые слова: дети, ожирение, желчнокаменная болезнь, метаболический синдром, пищевые волокна, УДХК.

Ожирение является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. Практически повсеместно количество детей с избыточным весом растет и удваивается каждые три десятилетия [3].

Известно, что с увеличением массы тела связано повышение обменно-воспалительных заболеваний билиарного тракта, заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), гипертонической болезнью (ГБ), сахарным диабетом (СД) 2-го типа, злокачественными новообразованиями. Больные ожирением III–IV степени живут в среднем на 15 лет меньше [4, 8].

В последние годы все чаще врачам различных специальностей приходится сталкиваться с таким симптомокомплексом, как метаболический синдром (МС). На сегодняшний день в МС включены следующие компоненты: инсулинорезистентность (ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией, СД и другие нарушения толерантности к глюкозе, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), атерогенная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), нарушения фибринолитической активности крови, гиперандрогения, гиперурикемия, микроальбуминурия.

В связи с тем, что клиническая манифестация этих состояний имеет место уже в детском возрасте, МС начинает признаваться как актуальная педиатрическая проблема.

Многочисленными исследованиями установлено, что ожирение сопровождается вторичным поражением печени по типу НАЖБП, включенной в критерии МС. Известно, что если средняя распространенность НАЖБП составляет 23% и колеблется в интервале 3–58%, то среди людей с избыточной массой тела она достигает 74–100%, при этом у 20–47% из них диагностируется неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Отмечается высокий процент патологии билиарного тракта (от 41,9% до 62,4%) у больных с ожирением. Так, частота желчнокаменной болезни (ЖКБ) у взрослых с избыточной массой тела составляет 64,7%, а при выраженном ожирении — до 100% случаев [1, 4–6].

Омоложение ЖКБ, как и ожирения, обусловлено совокупностью целого ряда факторов, таких как несбалансированное питание, стрессовые нагрузки, гиподинамия, ухудшение экологической обстановки. Как и у взрослых, у детей немаловажную роль играет наследственная предрасположенность.

Другими факторами, способствующими формированию ЖКБ в детском возрасте, являются психосоматические, дисгормональные и рефлекторные дисфункции билиарного тракта, приводящие к нарушению желчеоттока.

Все больше данных свидетельствуют о том, что уровень инсулина натощак, который может быть маркером ИР, является фактором риска ЖКБ.

Как уже упоминалось выше, холестериновые камни формируются при участии нескольких патогенетических факторов, включая перенасыщенность печеночной желчи холестерином и нарушение моторики желчного пузыря (ЖП) [2]. Гиперинсулинемия и ИР могут воздействовать на каждый из этих факторов. Так, гиперинсулинемия напрямую влияет на метаболизм липидов в печени, увеличивает синтез холестерина, влияя на активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), повышает захват печеную липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Кроме того, инсулин подавляет базальную и стимулированную холецистокинином моторику ЖП. В экспериментах на мышах установлено, что у животных с нормальной массой и СД была снижена сократимость ЖП и в его полости быстро образовывались кристаллы холестерина, причем сократительная способность ЖП у животных с ожирением ослабевала по мере повышения уровня глюкозы и инсулина в крови.

Цель исследования. Изучить особенности клинического течения ЖКБ у детей с ожирением и метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Обследован 51 ребенок с ЖКБ. В процессе исследования выделено две группы: I группа — 25 детей с ЖКБ и ожирением (SDS по ИМТ (индексу массы тела) более 1,99, средний возраст $12,06 \pm 0,37$ года, мальчиков — 9, девочек — 16), II группа — 26 детей с ЖКБ, имеющих нормальную массу тела (SDS по ИМТ $\pm 0,99$, средний возраст $9,68 \pm 0,52$ года, мальчиков — 11, девочек — 15).

Всем детям проводился комплекс лабораторно-инструментальных методов обследования, включающих ультразвуковое исследование (УЗИ) органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, эндоскопическое исследование верхнего отдела ЖКТ, биохимическое исследование сыворотки крови с определением уровня печеночных ферментов, показателей углеводного и липидного обмена (глюкозы, инсулина, С-пептида, холестерина и его фракций). Диагностика МС основывалась на классификации Международной диабетической федерации (International

Diabetes Federation, IDF) (2007), согласно которой о наличии МС у подростков 10–16 лет свидетельствует наличие абдоминального ожирения (окружность талии более 90 перцентили) в сочетании с не менее двумя из следующих признаков:

- уровень триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л;
- уровень липопротеидов высокой плотности $< 1,03$ ммоль/л;
- повышение артериального давления $> 130/85$ мм рт. ст.;
- повышение уровня глюкозы венозной плазмы натощак $> 5,6$ ммоль/л или выявленный СД 2-го типа и/или другие нарушения углеводного обмена [9].

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистического пакета Statistika 5.5. Различия среднеарифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного обследования установлено, что признаки экзогенно-конституционального ожирения имели 15 (60,0%) детей I группы, гипоталамического ожирения — 9 (36,0%), причем у 5 (55,6%) из них гипоталамический синдром развился на фоне первичного ожирения. Еще у 1 ребенка (4,0%) диагностировано нейроэндокринное ожирение (микроаденома гипофиза). У 16 (64,0%) больных определялась I–II степень ожирения, у 11 (44,0%) — III–IV степень ожирения. В 2/3 случаев (17–68%) жировая клетчатка распределялась по абдоминальному и смешанному типу, реже — по гиноидному. Признаки МС выявлены у 16 (64,0%) детей I группы. Все дети с МС были подросткового возраста, причем половина из них (13–52,0%) — старше 12 лет.

Выявлены характерные межгрупповые возрастные различия (табл. 1).

В обеих группах преобладали дети пубертатного возраста, при этом подростки 12 лет и старше в I группе встречались значительно чаще, чем во II группе, — соответственно 76,0% и 30,8% ($p < 0,05$). Дети младшего возраста (до 7 лет) встречались исключительно во II группе (38,4%). Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте диагностики МС и ЖКБ у детей старшего школьного возраста, что может свидетельствовать о единых механизмах их патогенеза.

Как в I группе, так и во II группе преобладали девочки (16–64% и 15–57,7% соответственно). Преобладание лиц женского пола характерно как для ожирения, так и для ЖКБ, причем как в детском возрасте, так и у взрослых, что согласуется с данными литературы. Высокая частота заболеваемости ЖКБ среди мальчиков II группы младшего школьного возраста свидетельствует об особенностях камнеобразования и, в частности, о высокой частоте пигментного литиаза в этом возрастном периоде.

Абсолютное большинство обследованных детей имели наследственную отягощенность по различным заболеваниям обменного характера и болезням органов пищеварения (табл. 2).

Ожирение, СД 2-го типа, а также болезни сердца и сосудов (ГБ, ИБС) значительно чаще выявлялись у родственников детей I группы ($p < 0,05$). Заболевания органов пищеварения регистрировались чаще во II группе, значимых различий при этом не выявлено.

В обеих группах отмечены общие закономерности. Так, среди родственников, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы и болезнями обменного генеза, преобладали лица женского пола, тогда как заболевания ЖКТ чаще выявлялись у мужчин. Несколько чаще наследственная отягощенность прослеживалась по линии матери (11–44,0% и 12–46,2% детей I и II группы соответственно), реже — по линии обоих родителей (соответственно 6–24,0% и 6–23,1% детей).

Таблица 1

Возрастно-половой состав наблюдаемых детей

Пол	Возраст							
	До 7 лет		8–11 лет		12–15 лет		Всего	
	Абс.	в %	Абс.	в %	Абс.	в %	Абс.	в %
I группа								
Мальчики	—	—	2	22,2	7	77,8	9	36,0
Девочки	—	—	4	25,0	12	75,0	16	64,0
Всего	—	—	6	24,0	19	76,0	25	100
II группа								
Мальчики	4	36,4	4	36,4	3	27,3	11	42,3
Девочки	6	40,0	4	26,7	5	33,3	15	57,7
Всего	10	38,4	8	30,8	8	30,8	26	100

Таблица 2

Характер наследственной отягощенности у наблюдаемых детей

Наследственность	Абс. (%)	
	I группа	II группа
Ожирение	23 (92,0)*	14 (53,8)
Сахарный диабет 2-го типа	11 (44,0)*	5 (19,2)
Заболевания желудка и 12-перстной кишки	5 (20,0)	8 (30,8)
Заболевания гепатобилиарной системы	8 (32,0)	9 (34,6)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	23 (92,0)*	17 (65,4)

* $p_{I-II гр.} < 0,05$.

Таблица 3

Характер воспалительных и моторно-эвакуаторных нарушений верхнего отдела пищеварительного тракта

Заболевания	Абс. (%)	
	I группа	II группа
Гастрит и/или дуоденит	22 (88,0)	17 (65,4)
Эзофагит	3 (12,0)	2 (7,7)
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	—	1 (3,8)
Без изменений	3 (12,0)	3 (26,9)
Моторно-эвакуаторные нарушения		
Недостаточность кардии	6 (24,0)	2 (7,7)
Дуоденогастральный рефлюкс	13 (52,0)	12 (46,2)
Без изменений	5 (20,0)	7 (26,9)

Основными клиническими проявлениями ЖКБ у большинства детей обеих групп были болевой и диспепсический синдромы. Боли в животе в анамнезе отмечались у 19 (76,0%) детей I группы и 23 (88,5%) детей II группы. Каждый третий ребенок в обеих группах предъявлял жалобы на нарушения дефекации: неустойчивый характер стула отмечался у 8 (32,0%) детей I группы и 7 (26,9%) детей II группы, запоры — у 4 (16,0%) и 10 (38,5%) детей соответственно.

Из сопутствующей патологии со стороны органов пищеварения наиболее часто диагностировались воспалительные изменения верхнего отдела пищеварительного тракта (гастриты и/или дуодениты) и моторно-эвакуаторные нарушения (дуоденогастральный рефлюкс, недостаточность кардии) (табл. 3).

В результате проведенного эндоскопического обследования установлено, что морфофункциональные изменения слизистой пищевода на фоне нарушения деятельности верхнего

Таблица 4
Состояние гепатобилиарной системы у наблюдаемых детей

Показатель	I группа (n = 25)		II группа (n = 26)	
	Абс.	%	Абс.	%
Увеличение размеров печени	14	56,0*	2	7,8
Повышение эхогенности печени	15	60,0*	—	—
Аномалии ЖП	13	52,0	12	46,2
Изменение стенки ЖП (уплотнение и/или утолщение)	13	52,0*	6	23,1
Билиарный сладж	9	36,0*	3	11,5
Конкременты	16	64,0*	23	88,5

* $p_{I-II гр.} < 0,05$.

Таблица 5
Показатели липидного спектра крови и маркеры печеночного метаболизма у наблюдаемых детей

Показатель	I группа	II группа	Норма
Холестерин общ. (ммоль/л)	4,65 ± 0,14	4,43 ± 0,12	4,6 ± 0,72
ЛПВП (ммоль/л)	1,26 ± 0,05	1,40 ± 0,05	0,96–1,91
ЛПНП (ммоль/л)	2,88 ± 0,08	2,51 ± 0,09	1,66–3,44
ТГ (ммоль/л)	1,57 ± 0,11*	0,90 ± 0,06	0,36–1,48
КА (ед)	3,03 ± 0,06*	1,92 ± 0,08	2,3–3,3
Глюкоза (ммоль/л)	5,11 ± 0,06*	4,63 ± 0,12	3,3–5,6
ЩФ (ед/л)	262,20 ± 23,35	329,63 ± 56,15	107–213
АЛТ (ед/л)	34,06 ± 3,13*	18,36 ± 1,64	10–40
АСТ (ед/л)	30,0 ± 2,38	29,78 ± 2,60	15–60
Билирубин общ. (мкмоль/л)	12,48 ± 0,83	12,60 ± 1,07	5–21
Инсулин (пмоль/л)	145,57 ± 96,79*	25,54 ± 24,43	20–160
С-пептид (нг/мл)	3,16 ± 1,53*	0,56 ± 1,13	0,48–3,3
НОМА-IR (ед)	4,85 ± 2,81*	1,40 ± 0,67	Менее 3,2

Примечание: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, КА — коэффициент атерогенности, ЩФ — щелочная фосфатаза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза.

* $p_{I-II гр.} < 0,05$.

кардиального сфинктера значительно чаще регистрировались у детей I группы.

Диффузные изменения поджелудочной железы в виде повышения эхогенности паренхимы, неоднородности структуры и увеличения размеров органа или его отдельных частей регистрировались у 23 (92,0%) детей I группы и 19 (73,1%) детей II группы. Увеличение поперечного размера печени при УЗИ достоверно чаще отмечалось у детей I группы, изменения паренхимы печени в виде повышения эхогенности, а также диффузной неоднородности, нечеткости сосудистого рисунка и затухания ультразвукового луча, являющиеся УЗ-признаками НАЖБП, определялись исключительно у детей I группы (табл. 4).

Различные аномалии развития ЖП регистрировались одинаково часто как у детей I, так и II группы (48,0% и 46,2% соответственно). Изменения стенки ЖП, характерные для развития холестероза, диагностировались значительно чаще у детей I группы ($p < 0,05$). У 2/3 детей I группы обнаруживались желчные конкременты в полости пузыря, а у 1/3 — билиарный сладж, тогда как во II группе предкаменная стадия ЖКБ определялась значительно реже — билиарный сладж

в этой группе выявлялся у 11,5% больных ($p < 0,05$), что может свидетельствовать об отличных механизмах патогенеза камнеобразования у детей с нарушениями липидного и углеводного обмена.

Установлены характерные различия ряда показателей сыворотки крови у наблюдаемых детей (табл. 5).

У каждого четвертого ребенка I группы (7–28,0%) выявлено повышение показателя АЛТ, причем у половины из них — в 1,5 и более раз, что может свидетельствовать о течении ЖКБ на фоне формирования воспалительного процесса в печени в виде НАСГ.

У больных I группы отмечалось повышение уровня общего холестерина и триглицеридов, причем средние значения этих показателей были выше должностующих норм для данного возраста. Значения глюкозы сыворотки крови натощак, инсулина, С-пептида и индекса ИР (НОМА-IR) были также выше у детей I группы ($p < 0,05$), что свидетельствует о выраженных нарушениях липидного и углеводного обмена у детей с ЖКБ, протекающей на фоне ожирения.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тесной этиопатогенетической взаимосвязи холелитиаза с нарушениями углеводного и липидного обмена в детском возрасте, что требует включения в комплексную терапию детей с ожирением и тесно ассоциированным с ним МС препаратов, улучшающих морфофункциональное состояние печени и желчевыводящих путей.

Одним из препаратов выбора в лечении этой категории больных может являться препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которая обладает доказанным спектром положительных эффектов. За счет стабилизации физико-химических свойств желчи, предотвращения осаждения кристаллов в ЖП, компенсации потерь желчных кислот и слабого холекинетиического эффекта препарат способствует восстановлению моторной функции желчевыводящих путей и снижает риск образования билиарного сладжа и конкрементов в ЖП. Кроме того, он существенно уменьшает холестаза, обладает гепатопротективным, умеренным иммуномодулирующим действием, блокирует пролиферативную фазу фиброгенеза, обладает антиоксидантными свойствами.

Оптимальным и наиболее изученным лекарственным препаратом УДХК является Урсофальк, который производится в Германии с 1979 г. и применяется в большинстве стран Евросоюза в трех лекарственных формах — капсулы, таблетки и суспензия. Другие лекарственные средства, содержащие УДХК, могут иметь различия как по эффективности действия, так и по побочным реакциям. Урсофальк является референтным (эталонным) препаратом УДХК в Евросоюзе, т. е. все другие препараты УДХК для регистрации должны предоставить данные о полной фармакологической и клинической эквивалентности именно Урсофальку.

Целесообразно и патогенетически обосновано включение в комплексную терапию МС препаратов на основе пищевых волокон. К ним относится Мукофальк (псиллиум), содержащий в своем составе пищевые волокна семян подорожника овального (*Plantago ovata*). При приеме Мукофалька образующаяся в тонкой кишке гелеформирующая фракция связывает желчные кислоты (ЖК), снижая их реабсорбцию в терминальном отделе подвздошной кишки и увеличивая их экскрецию с калом. Потеря ЖК активизирует внутриклеточную 7-альфа-гидроксилазу холестерина, что приводит к повышенному образованию ЖК из холестерина и уменьшению его запасов внутри клеток. Как следствие повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности клеток и увеличивается экстракция

холестерина ЛПНП из крови, что приводит к снижению уровня холестерина в плазме крови. В связи с тем, что сорбируются желчные кислоты неодинаково (свободные ЖК связываются больше, чем конъюгаты), снижается индекс литогенности желчи. Растворимые объем-формирующие вещества расщепляются кишечной микрофлорой на короткоцепочечные жирные кислоты, ингибирующие ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез холестерина. Псиллиум способствует снижению уровня глюкозы крови, замедляя всасывание сахара в тонкой кишке. Уменьшается и всасывание холестерина из кишечника.

Выводы

1. ЖКБ у детей, страдающих ожирением, с высокой частотой сочетается с МС (64%) и абдоминальным характером распределения жировой ткани (68%).
2. Среди детей с ЖКБ, протекающей на фоне ожирения, значительно чаще выявляются подростки 12 лет и старше (44%, $p < 0,05$).
3. Установлена высокая частота наследственной отягощенности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, болезням обменного характера у детей с ЖКБ, протекающей на фоне ожирения, что оказывает определенное влияние на формирование и течение заболевания у данной категории больных.
4. Высокая частота диагностики у детей с ожирением предкаменной стадии ЖКБ может свидетельствовать об особенностях формирования желчных конкрементов у этой категории больных.
5. У детей с ожирением и МС с высокой частотой ЖКБ сочетается с диффузными изменениями печени и поджелудочной железы, характерными для развития стеатоза, воспалительными и моторными нарушениями верхнего отдела ЖКТ.
6. Патогенетически обосновано включение в комплексную терапию детей с ЖКБ, протекающей на фоне ожирения и МС, препаратов УДХК (Урсофальк) и псиллиума (Мукофальк), оказывающих спектр положительных эффектов на липидный и углеводный обмен, улучшающих морфофункциональное состояние гепатобилиарной системы, снижающих литогенность желчи. ■

Литература

1. Бокова Т.А., Урсова Н.И. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Врач. 2011, № 1, с. 56–58;
2. Герок В. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 199 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования // Терапевт. архив. 2007. № 10, с. 28–32.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. 177 с.
5. Маев И.В., Дичева Д.Т. Патогенетические механизмы формирования патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом и пути их коррекции // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2008, № 2, с. 33–36.
6. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-следственный континуум // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2009, № 1, с. 41–45.
7. Харитонова Л.А., Запруднов А.М. Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения). М., 2010, 36 с.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М., 2005. 48 с.
9. Zimmet P., Alberti G. The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet. 2007. 369: 2059–2961.

Урсофальк®

Урсодеоксихолевая кислота

Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени

Мы превращаем надежду
в эффективную терапию

- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство «Доктор Фальк Фарма»
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
e-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

Эффективность топической терапии флурбипрофеном боли в горле у подростков

Ю. Л. Солдатский, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Попова, кандидат медицинских наук

Ю. В. Стрыгина, кандидат медицинских наук

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

Ключевые слова: подростки, респираторный тракт, инфекционное заболевание, вирус, хронизация воспалительного процесса, боль в горле, антибактериальный препарат, резистентность к антибиотикам, нестероидные противовоспалительные препараты, флурбипрофен, таблетки для рассасывания.

Острые инфекции дыхательных путей как у детей, так и у взрослых были, есть и будут актуальной проблемой медицины. Несмотря на постоянное внимание общества, неуклонный рост заболеваемости респираторными инфекциями отмечается во всех государствах, вне зависимости от уровня их социально-экономического развития.

Острые респираторные заболевания в большинстве наблюдений вызваны разнообразными вирусами (гриппа, парагриппа, риновирусами, коронавирусами, аденовирусами и т. д.), иногда в ассоциации с условно-патогенными микроорганизмами, колонизирующими дыхательные пути. Повреждение вирусом эпителия респираторного тракта, вызывающее развитие воспаления, приводит к гиперпродукции вязкой слизи, снижению подвижности ресничек эпителия, ослаблению местной иммунологической защиты и другим повреждениям, сопровождающимся вторичным бактериальным инфицированием с высоким риском хронизации воспалительного процесса [4, 6, 7].

Одним из наиболее частых симптомов респираторных инфекций является боль в горле, которая у многих пациентов является доминирующей проблемой, неизбежно отражающейся на качестве жизни [1]. Помимо инфекционно-воспалительных заболеваний глотки, боль в горле могут вызывать самые разнообразные причины: механическое повреждение; переохлаждение; ожог; неблагопри-

ятные условия окружающей среды; перенапряжение голосового аппарата и т. д., однако именно инфекционно-воспалительные заболевания глотки, в первую очередь — ангина и фарингит, являются ведущей причиной обращения к врачу с этим симптомом. В частности, в США в 2002 г. острые фарингиты явились причиной 1,1% от всего числа посещений пациентами врачей; это заболевание входит в число 20 наиболее часто диагностируемых [15]. Острые фарингиты у детей являются причиной 6% от числа всех обращений к педиатру [14]; тонзиллиты и фарингиты на фоне респираторной вирусной инфекции развиваются у 21,6% школьников [13].

В отечественной практике при острой инфекции с поражением миндалин обычно используют термин «ангина» или «тонзиллит», а воспаление лимфоидных фолликулов задней стенки глотки обычно определяют термином «фарингит». В клинической практике нередко, особенно в детском возрасте, наблюдается сочетание тонзиллита и фарингита, поэтому в литературе, особенно англоязычной, широко используют термин «тонзиллофарингит», предполагая воспаление всех стенок ротоглотки. Однако, по нашему мнению, традиционно используемое в России подразделение острой инфекции глотки, в зависимости от топики поражения структур лимфоглоточного кольца, на ангину небных миндалин (или собственно «ангину» или «тонзиллит»), ангину носоглоточной миндалины (или «аденоидит»), ангину тубарной миндалины, ангину фолликулов задней стенки глотки и боковых валиков (или собственно «фарингит»), ангину язычной миндалины, ангину гортанной миндалины (эпиглоттит)

более оправдано, т. к. при использовании того или иного термина обычно подразумевается и соответствующий конкретный патоген возбудитель. В частности, острые фарингиты вирусной этиологии встречаются в подавляющем большинстве случаев: среди взрослых — в 85–95% наблюдений, среди подростков и детей старше 5 лет — не менее чем в 70% и среди детей младше 5 лет — в 95% случаев заболевания [20]. Основным бактериальным агентом, вызывающим острый фарингит, является бета-гемолитический стрептококк группы А, однако он вызывает заболевание приблизительно у 5–15% пациентов [5, 9, 17]. При этом необходимо учитывать, что в большинстве случаев именно болевой синдром вызывает необходимость обращения к врачу, в том числе и при тонзиллитах и фарингитах вирусной этиологии. Естественно, при вирусной этиологии заболевания назначение системных антибиотиков нецелесообразно, однако их применяют достаточно часто, причем нерациональное назначение антибиотиков не всегда связано с ошибкой врача в диагностике этиологии заболевания, а может быть вызвано требованием пациента назначить антибактериальный препарат [16]. Более того, в большинстве случаев системные антибиотики при фарингите, в том числе и вирусной этиологии, назначают именно для купирования боли в горле, а не с целью эрадикации возбудителя [18]. Необоснованная антибактериальная терапия способствует развитию резистентности к антибиотикам, может осложняться нежелательными реакциями, а также удорожает лечение. В связи с этим на первый план выступает топическая терапия,

ДВОЙНОЙ УДАР ПРОТИВ БОЛИ В ГОРЛЕ!

- Уникальный препарат с Флурбипрофеном* — НПВС местного действия
- Обладает противовоспалительными и анальгезирующими свойствами



- Показан при боли в горле вирусного, бактериального и воспалительного происхождения.**
- Обеспечивает быструю доставку активного компонента в очаг воспаления, даже в участки, недоступные для спреев и полосканий.***

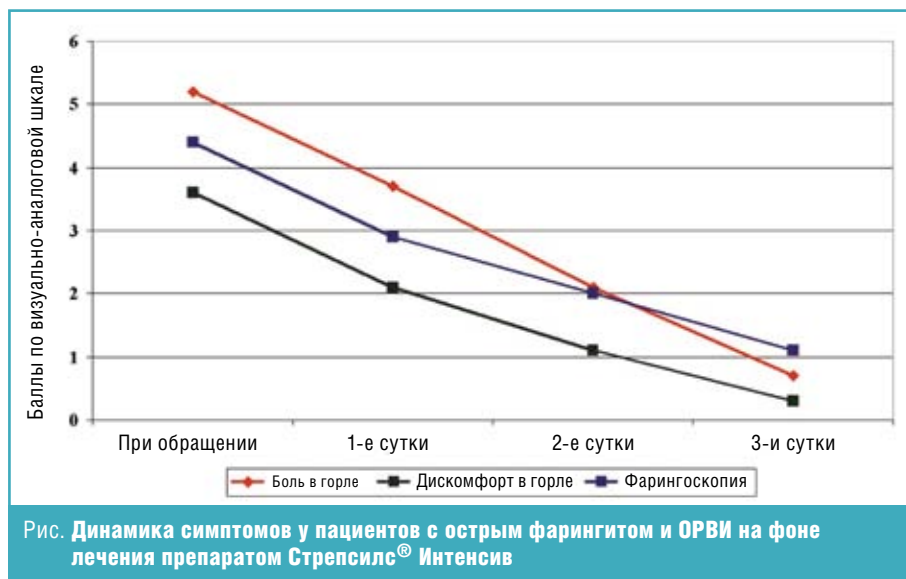
Способ применения:

- Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке по мере необходимости
- Не применять более 5 таблеток в сутки
- Не применять более 3 дней

* по данным ООО «ЦМИ "Фармэксперт"» на 06.06.2012 г. Стрепсилс Интенсив является единственным в России лекарственным средством от боли в горле с флурбипрофеном

** Sedinkin AA, Balandin AV and Dimova AD. Results of an open prospective controlled randomized comparative trial of efficacy and tolerance of sublingual tablets flurbiprofen (Strepen) and paracetamol in patients with throat pain in acute infectious-inflammatory diseases of the upper respiratory tracts Vestn Otorhinolaryngol 2004;5:52-3

*** Limb M, Connor A, Pickford M et al. Scintigraphy can be used to compare efficacy of sore throat formulations. Int J Clin Pract 2009; 63: 606-12



позволяющая адекватно воздействовать на воспаленную слизистую оболочку.

Для купирования болевого синдрома в горле, независимо от его этиологии, в комплексной терапии возможно использование разнообразных по своему действию топических препаратов, которые условно можно разделить на анальгетики; противовоспалительные средства; антисептики; препараты с противоотечным действием на слизистую оболочку и т.д. При этом следует учитывать, что любое воспаление связано с активным синтезом простагландинов, обусловленным активацией фермента циклооксигеназы (ЦОГ), особенно его изоформой ЦОГ-2, на подавление активности которой направлено действие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Все НПВП обладают антипиретическим и анальгетическим действием. Одним из наиболее эффективных действующих веществ этой группы является флурбипрофен, который обладает значительным противовоспалительным и анальгетическим эффектом при использовании в терапевтических дозировках [10]. Несмотря на то, что более селективные в отношении воздействия на ЦОГ-2 НПВП обладают меньшим риском развития нежелательных явлений, в первую очередь — повреждения слизистой оболочки желудка, их противовоспалительный эффект проявляется значительно медленнее по сравнению с флурбипрофеном, что резко снижает их эффективность при купировании остро возникающей боли в горле. Снизить риск нежелательных явлений неселективных НПВП возможно

при топическом их использовании, что достигается снижением дозы препарата и отсутствием резорбтивного действия при достижении высокого терапевтического эффекта. Флурбипрофен показал свою эффективность и безопасность при местном использовании его наружных форм в офтальмологической и ревматологической практике [11, 12]. Для лечения боли в горле флурбипрофен выпускается в форме таблеток для рассасывания, оказывая быстрый анальгетический эффект, наступающий через 10–15 минут после применения и продолжающийся в течение нескольких часов. Эффективность препарата подтверждена как отечественными [2, 3], так и зарубежными [8, 19] исследованиями.

Нами было проведено исследование эффективности препарата Стрепсилс® Интенсив (действующее вещество флурбипрофен 8,75 мг) для купирования болевого синдрома у 37 подростков в возрасте от 12 до 16 лет с острым фарингитом на фоне ОРВИ. Критериями включения в исследование явились: жалобы на боль в горле; отсутствие на момент обращения показаний к назначению системных антибиотиков; длительность заболевания к моменту обращения до 3 суток; возраст старше 12 лет. Стрепсилс® Интенсив назначали согласно инструкции по применению — рассасывать до полного растворения, по 1 таблетке по мере необходимости, но не более 5 таблеток в сутки длительностью не более 3 дней. Все пациенты, помимо исследуемого препарата, получали орошение глотки препаратом Аквалор для горла с алоэ и ромашкой; при необходимости допускалось применение

других препаратов, выбор которых зависел от конкретного клинического наблюдения.

Осмотр больных производился ежедневно. Субъективная оценка выраженности симптомов (боль в горле, першение/ощущение инородного тела в горле, желание «прочистить горло») производилась при помощи 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), где максимальная выраженность симптома принималась за 10 баллов, а отсутствие симптома — 0 баллов. Фарингоскопическая картина оценивалась исследователем по 5-балльной шкале, где максимальная выраженность симптомов принималась за 5 баллов, а нормализация фарингоскопической картины — 0 баллов.

В день включения в исследование выраженность болевого синдрома, по данным ВАШ, составила, в среднем, $5,2 \pm 2,47$ балла. Оценка пациентами дискомфорта в горле («першение»/«ощущение инородного тела в горле»/«упорное сухое покашливание») на момент обращения составила, в среднем, $3,6 \pm 2,35$ балла ВАШ. Выраженность фарингоскопических признаков заболевания составила $4,4 \pm 1,48$ балла ВАШ. Уже на первые сутки лечения выраженность всех показателей достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась и составила (в баллах ВАШ) соответственно: $3,7 \pm 1,58$; $2,1 \pm 1,45$ и $2,9 \pm 1,21$ (рис.). Аналогичная тенденция к уменьшению симптомов сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. По завершении терапии препаратом Стрепсилс® Интенсив небольшая боль в горле (до 3 баллов ВАШ) сохранялась лишь у 5 (13,5%) пациентов; жалобы на дискомфорт в горле оставались у 7 (18,9%); фарингоскопическая картина нормализовалась у 22 (59,5%) больных, у остальных сохранялись слабо выраженные катаральные явления. В ходе проведения исследования 8 подросткам понадобилось назначение системной антибактериальной терапии в связи с острым синуситом (у двух), отитом (у одного), ангиной (у одного), трахеобронхитом (у трех) и бронхопневмонией (у одного), явившимися осложнениями ОРВИ. Нежелательные явления на фоне приема препарата были отмечены у 5 (13,5%) больных и заключались в изменении вкусовых ощущений и легкого покалывания в горле. Эти явления самопроизвольно исчезали через 15–20 минут после рассасывания таблетки и не требовали отмены препарата.

Таким образом, топическая терапия при помощи таблеток для рассасывания Стрепсилс® Интенсив эффективно уменьшает клиническую симптоматику, возникающую при остром фарингите на фоне ОРВИ, и может быть рекомендована для симптоматического лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у подростков старше 12 лет. ■

Литература

1. Бабияк В. И., Говорухин М. И., Митрофанов В. В. Некоторые психологические аспекты проблемы «качества жизни» человека // Российская оторинолар. 2004. № 1 (8). С. 3–6.
2. Балабанова Р. М. Стрепфен (флурбипрофен) — препарат для симптоматической терапии болей в горле // РМЖ. 2003. № 22. С. 1220–1222.
3. Карпов О. И. Флурбипрофен как средство против антибиотического пресинга при респираторных вирусных инфекциях // Consilium medicum. 2005. № 10. С. 827–831.
4. Карпова Е. П., Вагина Е. Е. Комплексный подход в лечении инфекции в детской оториноларингологии // Consilium Medicum. 2012. Приложение № 1 (Педиатрия). С. 40–42.
5. Лопатин А. С. Лечение острого и хронического фарингита // РМЖ. 2001. Т. 9, № 16–17. С. 765–769.
6. Овчинников Ю. М. Терапевтическая тактика при хроническом тонзиллите // РМЖ. 2000. Т. 8, № 13–14.
7. Харламова Ф. С., Легкозова Т. П., Фельдфис Л. И. Совершенствование антибактериальной терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей // Дет. инфекции. 2006. № 4. С. 55–59.
8. Benrimoj S. I. et al. Efficacy and tolerability of the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg in the treatment of sore throat — a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Clin. Drug. Invest. 2001. Vol. 21. № 3. P. 183–193.
9. Bisno A. L., Gerber M. A., Gwaltney J. M. et al. Practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis // Clin Infect Dis. 2002. Vol. 35, № 2. P. 113–125.
10. Davies N. M. Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers // Clin. Pharmacokinet. 1995. Vol. 28. № 2. P. 100–114.
11. Droge M. J., van Sorge A. A., van Haeringen N. J. et al. Alternative splicing of cyclooxygenase-1 mRNA in the human iris // Ophthalmic. Res. 2003. Vol. 35. № 3. P. 160–163.
12. Fang J. Y., Hwang T. L., Fang C. L., Chiu H. C. In vitro and in vivo evaluations of the efficacy and safety of skin permeation enhancers using flurbiprofen as a model drug // Int. J. Pharm. 2003. Vol. 255. № 1–2. P. 153–166.
13. Karevold G., Kvestad E., Nafstad P., Kvarner K. J. Respiratory infections in schoolchildren: co-morbidity and risk factors // Arch Dis Child. 2006. Vol. 91, № 5. P. 391–395.
14. Nash D. R., Harman J., Wald E. R., Kelleher K. J. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections // Arch Pediatr Adolesc Med. 2002. Vol. 156, № 11. P. 1114–1119.
15. Panasiuk L., Lukas W., Paprzycki P. Empirical first-line antibioticotherapy in adult rural patients with acute respiratory tract infections // Ann Agric Environ Med. 2007. Vol. 14, № 2. P. 305–311.
16. Scott J. G., Cohen D., DiCicco-Bloom B. et al. Antibiotic use in acute respiratory tract infections and the ways patients pressure physicians for a prescription // J Fam Pract. 2001. Vol. 50, № 10. P. 853–858.
17. Snow V., Mottur-Pilson C., Cooper R. J., Hoffman J. R. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults // Ann Intern Med. 2001. Vol. 134, № 6. P. 506–508.
18. Van Driel M. L., De Sutter A., Deveugele M. et al. Are sore throat patients who hope for antibiotics actually asking for pain relief? // Ann Fam Med. 2006. Vol. 4, № 6. P. 494–499.
19. Warson N., Nimmo W. S., Christian J. et al. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety // Int. J. Clin. Pract. 2000. Vol. 54. № 8. P. 490–496.
20. Worrall G. J. Acute sore throat // Can Fam Physician. 2007. Vol. 53, № 11. P. 1961–1962.



XVII Съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» Москва, 14 – 17 февраля 2013 года

К 250-летию создания государственной системы
охраны здоровья детей в России



Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе XVII Съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», II Евразийского форума по редким болезням и III Форума детских медицинских сестер. Программа Съезда включает вопросы модернизации педиатрической службы, реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, педиатрического образования, неонатологии, комплексной реабилитации в педиатрической практике, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологических методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы, а также организационные вопросы деятельности Союза педиатров России.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии Торжественного открытия Съезда — 14 февраля 2013 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- конкурса «Детский врач 2012 года» (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);

- конкурса «Детская медицинская сестра 2012 года» (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Съезда — 17 февраля 2013 года в Центре международной торговли (г. Москва, Краснопресненская наб., 12) будут подведены итоги конкурса научных работ молодых ученых.

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 6 декабря 2012 г., тезисы для публикации — до 14 декабря 2012 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач 2012 года» и «Детская медицинская сестра 2012 года» — до 15 декабря 2012 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых — до 11 января 2013 г., регистрация участников школ — до 20 января 2013 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Съезде, Форумах, выставке, школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве:
8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93
8 (495) 967-15-66, 8 (495) 681-76-65
и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru
Адрес оргкомитета Съезда:
119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1,
Научный центр здоровья детей РАМН
e-mail: orgkomitet@nczd.ru

20-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА — 2013»

15 – 17 февраля 2013 года
г. Москва, Краснопресненская набережная, 12
Центр международной торговли

Параллельно с XVII Съездом педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», II Евразийским форумом по редким болезням и III Форумом детских медицинских сестер пройдет 20-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2013», на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

Лекарственные средства, медицинское оборудование, медтехника, лабораторное оборудование и приборы, медицинские инструменты, медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов, витамины, детское питание, средства по уходу за детьми, средства гигиены для женщин, контрацептивы, специализированные издания и литература.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Съезде и выставке можно получить по телефонам:
8 (495) 631-14-12, 8 (495) 681-76-65
e-mail: zmir@sumail.ru



Связь воспалительных заболеваний пародонта с сахарным диабетом

С. Б. Улитовский, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Ключевые слова: пародонт, воспаление, хроническое заболевание, мягкий зубной налет, профилактика, санация полости рта, индивидуальная гигиена, сахарный диабет, соматическая патология, зубная паста, триклозан, сополимер.

Организм человека представляет собой единое целое, что обуславливает связь стоматологической патологии с состоянием всего организма. В современных условиях наблюдается рост хронических заболеваний общесоматического профиля, что связано с фоновыми условиями обитания человека, которые значительно ухудшились и осложнились в силу нерациональности жизнедеятельности самого человека. Экология, парниковый эффект, изменение климата, распространение вирусных инфекций, неправильное питание, гиподинамия и многие другие причины вызывают тяжелые и порой необратимые измене-

ния в организме, которые приводят не только к возникновению и развитию хронических заболеваний, но и к преждевременной смерти. В условиях урбанистической жизни в современных мегаполисах человек должен чувствовать себя лучше, чем в «каменном веке», но стресс, катастрофы, терроризм, хронические болезни, безумный ритм жизни, неправильное питание — все это обуславливает возникновение и развитие многих общесоматических заболеваний, в том числе и сахарного диабета (СД). Эти обстоятельства формируют необходимость в более серьезном изучении проблем взаимосвязи организма и болезни, болезней между собой и их совместного влияния на состояние здоровья человека.

Безусловно, течение любых хронических соматических заболеваний человека будет осложняться их сочета-

нием с хроническими воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области и их взаимным влиянием. Наличие хронического генерализованного пародонтита неизменно приводит к более тяжелому течению СД, как и других хронических болезней. В такой ситуации самым сложным будет правильно подобрать необходимые пациенту препараты, чтобы они не мешали друг другу, не взаимодействовали между собой с образованием каких-то третьих, вредных для организма форм. Лечение определяется степенью тяжести болезни или болезней, которыми страдает больной. Только поняв, как имеющиеся у человека заболевания в комплексе влияют на органы и системы организма, мы сможем дать правильные рекомендации. До этого, борясь с отдельными проявлениями и признаками различ-

ных состояний, мы можем больше навредить, чем помочь, если только у организма человека не хватит своего собственного запаса прочности, чтобы выбраться из сложившейся ситуации.

Местные патологические факторы, такие как воспалительные заболевания пародонта, неизбежно влияют на характер течения системных заболеваний, и чем тяжелее общее состояние пациента, тем хуже будет состояние тканей пародонта. Микроорганизмы являются неотъемлемой этиопатогенетической составляющей воспалительных заболеваний пародонта. Эти же микроорганизмы могут поддерживать и провоцировать дальнейшее развитие многих хронических общесоматических заболеваний. Чем выше степень микробной обсемененности полости рта, тем выше риск возникновения, развития и дальнейшего прогрессирования и воспалительных процессов в полости рта и общесоматических заболеваний. В настоящее время не вызывает сомнения связь между уровнем, качеством и количеством микробного обсеменения полости рта и выраженностью воспалительных изменений, протекающих в тканях пародонта, что, безусловно, сказывается на степени тяжести пародонтита. Именно поэтому врач-стоматолог или гигиенист стоматологический придают большое значение качеству индивидуальных гигиенических процедур, осуществляемых пациентом; подбору тех средств личной гигиены полости рта, которые он использует при проведении ежедневных оральных гигиенических процедур.

Гигиенические мероприятия не могут быть идентичными для всех, при их составлении не могут и не должны использоваться одни и те же средства оральной гигиены, как и последовательность этапов их проведения, используемые средства — все это зависит от состояния тканей полости рта каждого конкретного больного, от его стоматологического, пародонтологического, гигиенического статусов. Именно по этой причине врач-эндокринолог в начале лечения должен отправить такого пациента к стоматологу, чтобы тот провел санацию полости рта, с ликвидацией всех очагов одонтогенной инфекции, подобрал необходимые средства личной гигиены полости рта, научил ими пользоваться и в дальнейшем проводил мониторинг состояния. При наличии необходимости использовать

лекарственные препараты для лечения пародонтита стоматолог и эндокринолог должны согласовать необходимые лекарства и только после этого их назначать пациенту. Точно также как стоматолог в процессе ведения пародонтологического пациента должен информировать эндокринолога о изменениях в пародонтологическом статусе пациента, так и эндокринолог сообщать стоматологу о изменениях в течении СД. Это общий пациент, и действия специалистов должны быть согласованными. Именно специалисты должны убедить пациента в необходимости отказаться от курения.

1. Влияние СД на состояние пародонта:

- исследования подтвердили связь между СД и заболеваниями пародонта;
- осложнения в течении СД приводят к развитию тяжелых состояний в пародонте;
- при СД происходит ухудшение состояния тканей пародонта на уровне клеток.

2. Влияние воспаления в пародонте на качество гликемического контроля при СД:

- пародонтопатогенная микрофлора ухудшает и затрудняет проведение гликемического контроля;
- лечение заболеваний пародонта улучшает состояние диабетических больных и нормализует возможность более адекватного проведения гликемического контроля.

3. Пародонтопатогенная микрофлора влияет на развитие осложнений в течении СД.

Сведения о связи между СД и воспалительными заболеваниями пародонта подтверждаются множественными исследованиями, проведенными в мире [1]. В результате этих исследований было установлено, что под влиянием бактерий и СД происходит воспаление и выделение медиаторов воспаления, под их воздействием наблюдается активация остеокластов, приводящая к резорбции кости и снижению активности остеобластов, отвечающих за формирование кости. Эти процессы перестают уравновешивать друг друга, и преобладают деструктивные процессы в пародонте, выражающиеся в ускорении процессов разрушения костных тканей челюстей. Также все эти процессы проходят на фоне снижения местного иммунитета. Такие медиаторы вос-

паления при пародонтите, как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и интерлейкин-1-бета, играют важную роль при метаболизме глюкозы и жиров, а также имеют влияние на активность инсулина.

При тяжелых состояниях пародонта одних гигиенических мероприятий уже недостаточно: они должны сочетаться с медикаментозной терапией, хирургическим и ортопедическим лечением, т.е. терапия неизбежно должна носить комплексный характер. Без качественной индивидуальной гигиены полости рта любые лечебные процедуры будут бесполезны. Самое качественное лечение будет малоэффективным, если пациент не научится бороться с мягким зубным налетом и контролировать скорость его образования, то лечебные мероприятия не дадут каких-либо значимых результатов и приведут все к той же утрате зубов, которую можно было бы легко избежать, если вовремя начать лечение и правильно проводить гигиенические мероприятия.

Очень часто не только пациенты, но и врачи-интернисты не понимают значимости заболеваний пародонта для состояния всего организма в целом и течения общесоматической патологии в частности. Поэтому игнорируется коллегиальность и преемственность в проводимом лечении, чего нельзя допускать, так как в противном случае мы не сможем добиться надлежащего результата ни при лечении пародонтита, ни при лечении общесоматической патологии и можем даже нанести вред. А ведь микрофлора пародонтального кармана, патогенная микрофлора полости рта постепенно попадает в кровь и другие ткани организма, что приводит к бактериемии. Бактериemia сопровождается распространением эндотоксинов по всему организму. Подобные обстоятельства могут быть достаточно опасными для общего состояния организма больного, так, на фоне СД ситуация может привести к инсулиновой резистентности, что усложнит возможности медикаментозного влияния на обмен веществ и значительно ухудшит общее состояние пациента. В то же время СД оказывает свое влияние на течение хронического пародонтита, у больных СД риск возникновения и развития хронического генерализованного пародонтита значительно выше, что связано с нарушением жирового и коллагенового обмена. Течение хронического пародонти-

та значительно осложняется, особенно СД, но данное обстоятельство не считается критическим, если стоматолог, гигиенист, эндокринолог и интернист работают вместе. Понимание потребностей друг друга специалистами различных профилей скажется на состоянии больного в лучшую сторону.

S. G. Grossi et al. (1997) и R. T. Demmer et al. (2008) отмечали [2, 3], что на сегодняшний день в мире признано, что уровень стоматологического здоровья напрямую связан с характером течения заболевания у диабетического больного. Существует прямая связь между гликемическим контролем и стоматологическим здоровьем. Пародонтопатогенная инфекция осложняет метаболический контроль при СД. При низком контроле за состоянием СД у пациентов очень легко и быстро развиваются воспалительные заболевания пародонта, ксеростомия, одонтогенные абсцессы, которые протекают на фоне плохого заживления ран [4].

В список первоочередных средств оральной гигиены попадают рекомендации по использованию антимикробных/противовоспалительных зубных паст, содержащих триклозан с сополимером (Colgate® Total). M. P. Cullinan et al. (2003) отмечали [5], что триклозан убивает бактерии путем нарушения процессов ферментобразования, необходимых для кислотного синтеза. Кроме того, триклозан воздействует непосредственно на воспалительный процесс, подавляя выработку медиаторов воспаления. Другой способ доставки антимикробного компонента в полость рта состоит в назначении ополаскивателей комплексного действия типа Colgate® Plax. Триклозан относится к сильным антисептикам, обладающим высокоэффективной антибактериальной активностью. Его использование в зубных пастах связано с тем, что он демонстрирует способность подавлять рост патогенной микрофлоры полости рта. При подавлении патогенной микрофлоры замедляются образование и рост зубных бляшек на поверхности зубов, что, в свою очередь, приводит к снижению объемов накопления мягкого зубного налета и, соответственно, является залогом угнетения процессов его минерализации в твердый зубной камень, а следовательно, выражается в редукции отложения зубного камня. Триклозан обеспечивает долговременную защиту от зубного налета и гингивита за счет введения в состав зубной пасты стабилизирующей системы сополимера PVM/MA (поливинил метилового эфира и малеинового ангидрида; polyvinylmethyl ether/maleic anhydride). Благодаря этому триклозан удерживается на поверхности зубов и мягких тканей десны на период до 12 часов, препятствуя тем самым фиксации микроорганизмов и формированию ими колоний и конгломератов в виде зубных бляшек. При отсутствии стабилизирующей системы антимикробная активность триклозана значительно менее продолжительная, не обеспечивает защиту зубов в промежутках между чистками.

Н. R. Muhlemann (1993) отмечал [6], что исследования триклозана, проводившиеся с 1973 года, подтвердили его высокую эффективность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий полости рта. Данное свойство триклозана явилось причиной его использования в составе зубных паст многими мировыми производителями и, в первую очередь, компанией «Колгейт». Учитывая же взаимосвязь всех процессов, происходящих в организме и в полости рта, следует активно рекомендовать применение пасты с триклозаном в случаях развития обострений в течении хронических заболеваний пародонта; при абсцедировании, нагноениях; при лечении переломов челюстей; при неконтролируемом накоплении и росте мягкого зубного налета.

На фоне СД стоматологические заболевания протекают в более тяжелой форме, а следовательно, необходимо больше внимания уделять индивидуальному подбору средств личной оральной гигиены. Большое значение приобретает и правильность использования этих средств — как в острый период, так и во время ремиссии в течении пародонтита. Следует обращать особое внимание пациентов на совместное применение зубных щеток типа Colgate® 360°, осуществляющих комплексную обработку всей полости рта благодаря наличию специальной подушечки, предназначенной для очищения слизистой языка и щек, и зубных паст, оказывающих антимикробное воздействие на воспаленные ткани пародонта, что характерно для Colgate® Total. Именно соединение триклозана с сополимером PVM/MA обеспечивает ее выраженные терапевтические свойства и долговременную

ретенцию триклозана на поверхности зубов и мягких тканей полости рта. Это свойство крайне важно для диабетических пациентов: комплексное воздействие пасты на фоне тяжелого общесоматического процесса имеет принципиальное значение, определяемое именно характером течения пародонтита, утяжеленного фоновым заболеванием.

Таким образом, при СД необходимо провести следующие мероприятия, влияющие и на состояние пародонта:

1. Направить пациента на осмотр стоматолога для санации полости рта.
2. Совместное ведение больного — согласование медикаментозной терапии, используемой в пародонтологии.
3. Мониторинг состояния полости рта на фоне СД и коррекция гигиенических процедур в зависимости от изменения пародонтологического статуса.
4. При контроле за сахаром в крови необходимо учитывать влияние медиаторов воспаления, вырабатываемых в пародонте на результаты анализа.
5. Ликвидация воспалительных явлений в пародонте с помощью средств оральной гигиены, а в тяжелых случаях и медикаментозной терапии.
6. Санитарно-просветительская работа с пациентом, направленная на мотивацию его на здоровый образ жизни.
7. Мотивация пациента к отказу от курения.
8. Нормализация и при необходимости изменение характера питания.
9. Контроль за весом тела.
10. Физические нагрузки. ■

Литература

1. Genco R. J. et al. Periodontal Disease and Overall Health: a clinician's guide. 2010. 319 p.
2. Grossi S. G. et al. Treatment of periodontal diseases in diabetics reduces glycated hemoglobin // J. Periodontology. 1997. № 68. P. 713–719.
3. Demmer R. T. et al. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study // Diabetes Care. 2008. № 31. P. 1373–1379.
4. Tsai C. et al. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population // Community Dent Oral Epidemiol. 2002. № 30. P. 182–192.
5. Cullinan M. P. et al. // J Clin Dent. 2003. № 29. P. 45–50.
6. Muhlemann H. R. // J Clin Periodontol. 1993. № 27. P. 690–697.

Забота о здоровье десен Ваших пациентов

НОВИНКИ

ЗУБНЫЕ НИТИ И ЛЕНТЫ

Для ежедневного удаления
зубного налета из межзубных
промежутков



МЕЖЗУБНЫЕ ЕРШИКИ

Для ежедневного удаления
зубного налета из межзубных
промежутков



ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА

Для дополнительного ежедневного контроля
образования зубного налета
Содержит 0,075% цетилперидиния хлорида и 225 ppm
ионов фтора

ЗУБНАЯ ПАСТА

с технологией Триклозан / Сополимер
(1450 ppm F)

Для длительного антибактериального
эффекта и прямого противовоспалительного
действия на десны



ЗУБНАЯ ЩЕТКА

Для эффективного удаления зубного налета



**СИСТЕМА ПО УХОДУ ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА С КЛИНИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ.
РАЗРАБОТАНА В СООТВЕТСТВИИ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ ПОТРЕБНОСТЯМИ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ**

Colgate® Total Pro-Здоровье Десен – это единственная система, содержащая
зубную пасту с технологией Триклозан / Сополимер с клинически доказанным
двойным действием

- Для ежедневной гигиены пациентам с гингивитом или высоким риском его развития, а также при появлении кровоточивости десен
- Система, позволяющая рекомендовать набор продуктов, отвечающий индивидуальным потребностям каждого пациента

**РЕКОМЕНДУЙТЕ СИСТЕМУ COLGATE® TOTAL PRO-ЗДОРОВЬЕ ДЕСЕН
ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДЕСЕН**

Ссылки: 1. Amorchat C., et al. (2004) Mahidol Dent J 24(2): 103–111. 2. Lindhe J., et al. (1993) J Clin Periodontol 20(5): 327–334.

Colgate®

ВАШ ПАРТНЁР В ЗДОРОВЬЕ ПОЛОСТИ РТА

www.colgateprofessional.ru

К вопросу о терапии и профилактике вирусных инфекций

О. В. Рублева, кандидат медицинских наук

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Москва

Ключевые слова: инфекция, респираторный тракт, вирус, группа высокого риска, дети, симптомы общей интоксикации, осложнения, нарушения иммунной защиты, лекарственная устойчивость, препарат растительного происхождения, гомеопатия, профилактика заболеваний.

Проблема острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) по-прежнему сохраняет свою актуальность в настоящее время. Так, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2010 г. было зарегистрировано 19 892,2 случая ОРВИ на 100 тыс. населения, из них — дети до 14 лет — 88 534,9 на 100 тыс. населения. Несмотря на некоторое снижение заболеваемости населения — 15,1% (в том числе у детей до 14 лет — 8,3%) по сравнению с 2009 г., ОРВИ относятся к плохо контролируемым инфекциям и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом [7]. В России число ежегодно болеющих ОРВИ и гриппом достигает более 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб от ОРВИ оценивается в 40 млрд руб., составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1, 9, 11].

Причиной ОРВИ могут быть более 200 различных вирусов, представителей 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, коронавирусы и пикорнавирусы) и 2 семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы и герпесвирусы) [8]. По частоте инфицирования грипп составляет около 15% (тип А — 12%, В — 3%), парагрипп до 50%, аденовирус до 5%, респираторно-синцитиальный вирус (РС) — 4%, микоплазма — около 2%, энтеровирусы — около 1%, смешанные инфекции — около 23% случаев. К группе высокого риска относятся

дети, у которых заболевания респираторного тракта составляют до 90% всей инфекционной патологии и 65% от всех регистрируемых заболеваний [11].

Для всех ОРВИ характерны симптомы общей интоксикации (головная боль, слабость, мышечные боли, потеря аппетита), повышенная температура, катаральные явления (заложенность носа, насморк, кашель, боль в горле). Локализация очага поражения во многом зависит от вида возбудителя. Так, риновирусные заболевания характеризуются преобладанием ринита, аденовирусные инфекции — ринофарингита, для парагриппа характерен фарингит, а для гриппа — трахеит, респираторно-синцитиальный вирус поражает бронхи. Возможны и другие симптомы, например, аденовирусы могут вызывать конъюнктивиты и кератиты. Обычно симптомы ОРВИ сохраняются в течение 3–7 дней (кашель может наблюдаться более длительное время), длительность гриппа возможна 1–2 недели. Среди осложнений выделяют ларингит, тонзиллит, фарингит и трахеит бактериальной природы, различные формы синуситов (гайморит, этмоидит, фронтит), а также отит, евстахиит, возможно развитие бронхита и пневмонии. Основные причины осложнений — нарушения иммунной защиты, приводящие к длительно протекающим иммунодефицитам, сочетающимся с резким снижением антибактериальной резистентности организма. При правильно выбранной тактике лечения ОРВИ риск развития осложнений заметно снижается [2, 6, 8].

Среди лекарственных средств, применяемых при гриппе и ОРВИ, приоритет принадлежит этиотропным

препаратам, обладающим прямым противовирусным действием, нарушающим различные фазы репликативного цикла вирусов. Они разделяются на две группы: блокаторы М2-каналов и ингибиторы нейраминидазы. К основным недостаткам антивирусных химиопрепаратов относится узкий спектр действия и формирование резистентных вирусных штаммов, что сводит на нет эффективность терапии. Резистентность обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью действия для препарата. Лекарственная устойчивость является результатом изменений наследственных свойств вирусов и развивается при многократном применении препаратов [1, 11]. Не все из современных противовирусных препаратов можно применять в детском возрасте и у беременных.

Лекарственные средства растительного происхождения имеют большое распространение в настоящее время. Одним из таких препаратов является Гипорамин — оригинальный препарат, сочетающий в себе противовирусное, интерферониндуцирующее и антибактериальное действие, разрешенный к применению у взрослых (включая беременных) и детей с 3 лет. Действующее вещество Гипорамина — сухой очищенный экстракт из листьев облепихи крушиновидной (*Hipporhae rhamnoides L.*), представляющий собой полифенольный комплекс галлоэлаготаннинов. Гипорамин обладает широким спектром противовирусной активности, действует на штаммы вирусов гриппа (А и В), аденовирусы, парамиксовирусы, вирус простого герпеса, вирус опоясывающего лишая и ветряной оспы, цитомегаловируса,

респираторно-синцитиального вируса и оказывает ингибирующий эффект в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Механизм действия Гипорамина реализуется внутриклеточно, в основе лежит ингибирование вирусной нейраминидазы. Этот фермент, входящий в состав вирионов гриппа, гидролизует гликозидную связь, соединяющую кетогруппу N-ацетилнейраминовой кислоты с сахарами. В результате подавления вирусной нейраминидазы нарушается сборка вириона и тем самым нарушается репродукция вирусов. Гипорамин индуцирует продукцию интерферона в клетках крови, ингибирует рост некоторых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Microsporium canis*, *Candida albicans*).

По результатам доклинических исследований на токсичность Гипорамин относится к категории малотоксичных веществ. В терапевтических дозах не оказывает повреждающего действия на основные органы и системы, не обладает алергизирующими, мутагенными, местно-раздражающими, эмбриотоксическими и тератогенными свойствами.

Клинические исследования Гипорамина проводились в пяти медицинских учреждениях (НИИ вирусологии, НИИ трансплантологии и искусственных органов, отдел репаративных процессов в коже, кафедра кожных и венерических болезней ММА им. И. М. Сеченова, НИИ иммунологии). В исследовании участвовало 625 стационарных больных, в том числе 251 ребенок с ОРВИ (грипп, парагрипп, аденовирусные и респираторно-синцитиальные инфекции, а также микст-инфекции), в том числе протекающие с обструктивным бронхитом и пневмонией. При этом установлено, что лечение Гипорамином способствовало достоверному сокращению длительности клинических проявлений, таких как кашель, ринит, лихорадка, стеноз гортани, хрипы в легких. Также назначение Гипорамина 78 детям с ОРВИ, осложненными стенозом гортани 1–2 степени или обструктивным бронхитом, привело к достоверному сокращению продолжительности основных клинических симптомов (температурная реакция, одышка, явления стеноза, осиплости

голоса) и сроков пребывания в стационаре. Исследования показали хорошую переносимость Гипорамина во всех изученных лекарственных формах: как у взрослых, так и у детей не наблюдалось каких-либо токсических проявлений общего или местного характера и не выявлено отклонений по данным клинико-лабораторных анализов (кровь, моча, печеночные пробы и др.).

Гипорамин производят в виде сублингвальных (подъязычных) таблеток по 0,02 г. У взрослых (в том числе у беременных) и детей (с 3 лет) в качестве лечебно-профилактического средства Гипорамин применяют при: гриппе (А и В), парагриппе, респираторно-синцитиальной, аденовирусной и других ОРВИ. В комплексной терапии при ангинах, протекающих на фоне ОРВИ, острых и рецидивирующих формах простого герпеса экстрагенитальной и генитальной локализации, опоясывающем лишае, ветряной оспе, цитомегаловирусной инфекции [1, 4].

Для лечения ОРВИ взрослым назначают по 1 табл. 4–6 раз в день, детям старше 12 лет по 1 табл. 3–4 раза в день, детям от 3–12 лет по 1/2–1 табл. 2–4 раза в день (в зависимости от возраста). Курс лечения 3–5 суток. Для профилактики в период вспышки ОРВИ и гриппа взрослым назначают взрослым по 1 табл. 2–4 раза в день, детям старше 12 лет по 1 табл. 2–3 раза в день, детям от 3 до 12 лет по 1/2 табл. 1–2 раза в день.

Широкое распространение получили гомеопатические средства, которые обладают мягким терапевтическим эффектом и хорошей переносимостью. Одним из гомеопатических средств для профилактики и лечения простудных заболеваний является российский препарат Сандра — комплексный гомеопатический препарат, в состав которого входят 10 основных компонентов растительного, животного, минерального происхождения в гомеопатических дозах и вспомогательные вещества 250 мг в 1 таблетке. Сандра обладает противовоспалительными и жаропонижающими свойствами. В препарате Сандра содержатся гомеопатические разведения матричных настоек и субстанции: аконит джунгарский (*Aconitum soongaricum*) D1, коровяк густоцветный (*Verbascum densiflorum*) D1, манжетка обыкновенная (*Alchemilla vulgaris*) D1, эхинацея пурпурная (*Echinacea*

purpurea) D1, мята перечная (*Mentha piperita*) D1, волчеягодник обыкновенный (*Daphne mezereum*) D1, пчела медоносная (*Apis mellifera*) D1, белладонна (красавка обыкновенная) (*Atropa belladonna*) D1, переступень белый (*Bryonia alba*) D1, ртути дихлорид (*Hydrargyri dichloridum*) 0,00025 мг. Действие препарата обусловлено входящими в него компонентами и описано в гомеопатической литературе [3]. Все активные компоненты комплексного препарата Сандра внесены в Номенклатуру однокомпонентных (простых) гомеопатических лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению на территории Российской Федерации.

Для профилактики в период эпидемии ОРВИ у взрослых — по 1 табл. 4 раза в день. Для лечения ОРВИ у взрослых в первые 1–3 дня применяют по 1 табл. каждые 2 часа, 7–8 раз в сутки. После снижения температуры в последующие 2–3 дня используют по 1 табл. 4 раза в день. Таблетку Сандры положить под язык и держать во рту до полного рассасывания. Курс лечения составляет 5–6 дней.

Среди вирусных инфекций одно из ведущих мест занимают герпес-вирусы из-за повсеместного распространения. По данным ВОЗ около 90% населения земного шара имеют проявления герпетической инфекции, а смертность от этих инфекций находится на втором месте после вирусного гепатита, поэтому проблема герпетических заболеваний на сегодня особенно актуальна. На сегодня науке известно более 100 видов вируса герпеса, 8 антигенных разновидностей вызывают заболевания у человека. Вирусы простого герпеса (*Herpes simplex*) 1-го и 2-го типа, ветряной оспы и опоясывающего герпеса (*Varicella-zoster*), цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирусы герпеса человека 6-го, 7-го и 8-го типа. Вирусы герпеса способны пожизненно находиться в организме человека и вызывать заболевания с разнообразными проявлениями от бессимптомного носительства до тяжелых форм с развитием герпетического энцефалита, менингита, заканчивающихся летальным исходом. Локализация герпетических высыпаний различна — кожа, слизистые оболочки ротовой полости и половых органов, роговица, внутренние органы. Для лечения и предотвращения

рецидивов герпетической инфекции существует большой выбор препаратов с выраженным противовирусным действием, однако эти средства имеют ряд побочных эффектов, в том числе снижение устойчивости организма к вирусам [10].

Алпизарин — оригинальный, разработанный в России, противовирусный препарат, получаемый из листьев манго (*Mangifera indica* L.). При экспериментальных исследованиях установлено, что Алпизарин подавляет репродукцию вируса герпеса — *Herpes simplex* и *Varicella-zoster*, цитомегаловируса, снижает репродукцию вируса иммунодефицита человека. Ингибирующее действие препарата на вирусы особенно проявляется на ранних этапах его развития. Алпизарин не только оказывает прямое действие на вирус, но и обладает способностью индуцировать продукцию гамма-интерферона в клетках крови, способствуя устойчивости организма к вирусным заболеваниям и быстрой локализации очага инфекции.

При исследовании кумулятивных свойств, показателей острой и хронической токсичности, эмбриотоксичности, алергенности, мутагенности и иммунотоксичности установлена хорошая переносимость Алпизарина и отсутствие вышеперечисленных эффектов. Препарат относится к малотоксичным веществам.

Лечебные свойства Алпизарина и его переносимость для больных изучали в 7 клинических учреждениях. Исследования проведены на 562 больных с вирусными заболеваниями кожи и слизистых оболочек, среди которых было 224 взрослых больных (ЦНИКВИ, Кафедры кожных болезней РГМУ и Киевского медицинского института) и 338 детей (Московский городской лечебно-консультативный центр по детской дерматологии, Кафедра детских болезней № 1 РГМУ, Кафедра кожных болезней РГМУ, Отделение гематологии НИИ ВОНЦ РАМН). Алпизарин исследовали в трех лекарственных формах: таблетки 0,1 г — для применения внутрь в качестве противовирусного средства общерезорбтивного действия; 5% мази Алпизарина — для применения на кожу взрослым больным и 2% мази Алпизарина — для применения на кожные покровы детям и на слизистые оболочки — взрослым и детям. У взрослых группа пациентов в возрасте от 17 до 44 лет с рецидивирующим простым герпесом (*Herpes*

simplex) с рецидивами 1–4 раза в месяц, генитальной и экстрагенитальной локализации (фациальный, кожа ягодиц и др.) и опоясывающим лишаем (*Herpes zoster*). Диагноз подтверждали серологически и вирусологически. Кроме того, небольшое количество больных было с бородавками, красным плоским лишаем, псориазом, герпетической экземой Капоши. У взрослых Алпизарин назначали в виде монотерапии всем пациентам. При комплексном применении Алпизарин назначали внутрь и наружно. Лечебный эффект от применения Алпизарина проявлялся на 3–7 день в виде уменьшения воспалительных явлений, зуда, улучшения общего состояния, регресса высыпаний. При наблюдении за пролеченными Алпизарином пациентами в течение 4 месяцев рецидивов не отмечено.

Клинические исследования Алпизарина у детей проводили при простом герпесе (*Herpes simplex*), при острой и рецидивирующей формах, герпетической экземе Капоши, вирусных поражениях полости рта, а также при заболеваниях, вызванных *Varicella-zoster* (опоясывающий лишай, ветряная оспа). При простом герпесе различной локализации применение Алпизарина (в том числе на фоне иммунодепрессантов, назначаемых по основному онкологическому заболеванию) у большинства детей приводило к более раннему (на лице — на 2–3 день, на гениталиях — на 3–4 сутки), по сравнению с другими противовирусными средствами, обратному развитию всех симптомов заболевания (зуд, болевой синдром и др.), улучшению общего состояния (лихорадка и др.), прекращению новых высыпаний. У 24 больных детей с *Herpes zoster* (в том числе на фоне онкологических заболеваний и применения иммунодепрессантов) высокая эффективность получена при комплексном применении таблеток и мази Алпизарина, приводившем к быстрому обратному развитию всех симптомов (болевой синдром, высыпания на коже и др.). При ветряной оспе (осложненные формы) у 23 детей (из них 9 — на фоне острого лейкоза) монотерапия Алпизарином (таблетки 0,1 г × 2–4 раза в день в течение 6–10 дней) способствовала быстрому обратному развитию всех симптомов заболевания и прекращению высыпаний на 2–3 сутки (в контрольной группе — на 3–5 сутки).

Высокая эффективность была достигнута и при профилактическом применении Алпизарина (таблетки 0,1 г × 3 раза в течение 5 дней) 28 детям с гемобластозом, после их непосредственного контакта с больными ветряной оспой: среди них заболел только один ребенок (на 22-й день контакта) [5].

Таким образом, растительные противовирусные препараты Гипорамин, Алпизарин и гомеопатический препарат Сандра применяют для профилактики и лечения ОРВИ, герпесвирусных инфекций у взрослых и детей. ■

Литература

1. Афанасьева И. А. Гипорамин в лечении ОРВИ у детей // РМЖ. 2005. Т. 13. № 21. С. 1404–1405.
2. Белякова К. В. Профилактика и лечение ОРВИ в современных городских условиях // Consilium Provisorum. 2006. Т. 4. № 5.
3. Белодубровская Г. А., Жихова Е. В. Номенклатура лекарственных растений, используемых в гомеопатии. СПб, 1998.
4. Вичканова С. А., Крутикова Н. М. Особенности клинической эффективности гипорамин при вирусных инфекциях. Тр. ВИЛАР. М., 2000, с. 240–247.
5. Вичканова С. А. Эффективность алпизарина при герпесвирусных заболеваниях у детей и взрослых // Практическая фитотерапия. 2000. № 1. С. 34–39.
6. Гендон Ю. Э. Этиология острых респираторных заболеваний // Вакцинопрофилактика гриппа. 2001. № 5 (17).
7. Динамика инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации за январь–декабрь 2010 г. Справочная информация Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного учреждения здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Форма 1.
8. Еришов Ф. И., Гаращенко Т. И. Возможен ли контроль острых респираторных заболеваний у детей? (Новый взгляд на старую проблему) // Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапия болезней ЛОР-органов. Юбилейный сборник научных трудов. М., 2001
9. Еришов Ф. И., Касьянова Н. В., Полонский О. В. Возможна ли рациональная фармакотерапия гриппа и других ОРВИ? // Consilium medicum. 2003. № 5 (6). С. 129–135.
10. Исаков В. А., Сельков С. А., Моштова Л. К., Чернакова Г. М. Современная терапия герпесвирусных инфекций. Рук-во для врачей. СПб, М., 2004. 168 с.
11. Романцов М. Г., Киселев О. И., Сологуб Т. В. Этиопатогенетическая фармакотерапия ОРВИ и гриппа // Лечащий Врач. 2011. № 2.

ГИПОРАМИН®

www.bezrecepta.su



**безопасное растительное средство
для лечения и профилактики гриппа
из листьев облепихи крушиновидной**

ЛП-000619

Свидетельство на

товарный знак № 288232

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»

117216, Москва, ул. Грина 7

тел. (495) 388-4700 реклама

Гипорамин применяют
у взрослых и детей
в качестве лечебно-
профилактического средства при:

- Гриппе (А и В)
- Парагриппе
- Респираторно-синцитиальной,
аденовирусной и др. ОРВИ
- Ангинах и ринитах, протекающих
на фоне острых респираторных
вирусных заболеваниях
- Опоясывающем лишае
- Ветряной оспе
- Цитомегаловирусной инфекции



Для профилактики в период вспышки гриппа и лечения вирусной инфекции верхних дыхательных путей:

- Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таб. (20мг) 4-6 раз в сутки
- Детям 6-12 лет - по 1 таб. (20 мг) 3-4 раза в сутки
- Детям 3-6 лет – по ½ таб. (10 мг) 2-4 раза в сутки

Методы эфферентной хирургии крови и перспективы их применения в дерматологии

Ю. Г. Халиулин, кандидат медицинских наук, доцент

А. Г. Ольшанский

Я. М. Марголин

Медицинский центр «Петровские Ворота», Москва

Ключевые слова: дерматология, эфферентная хирургия крови, экстракорпоральная гемокоррекция, кровопускание, плазмаферез, иммуносорбция, ПУВА-терапия, псориаз, атопический дерматит, дендритные клетки, вспомогательная терапия.

Методы гемокоррекции берут свое начало с древнейших времен.

Сегодня существуют немало различных методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК), позволяющих воздействовать как на гуморальные факторы, так и на клетки крови. Каждый из них имеет свои показания в лечении дерматозов. Рассмотрим подробнее эти методы лечения.

В целом все методы хирургии крови можно подразделить на методы, воздействующие на состав плазмы и на клетки крови. Исключением является самый древний способ гемокоррекции — кровопускание.

Кровопускание уже давно не имеет столь широких показаний, как это было много лет назад. Особенно популярным кровопускание было в XIII—XIX вв. в арабской и греческой медицине, и к нему относились почти как к панацее. С развитием медицины как науки популярность этого метода существенно ослабела. Тем не менее, в лечении поздней кожной порфирии этот метод и сегодня является ведущим.

Методы гемокоррекции с воздействием на состав плазмы

Плазмаферез (ПА) (от греч. plasma — плазма, apheresis — отнимание, удаление) — самый старый метод ЭГК после кровопускания. При этом плазма крови выбрасывается, а клетки крови возвращаются хозяину. Плазма замещается растворами электролитов, альбумина и донорской плазмой. ПА позволяет удалять вместе с цельной плазмой все патологические вещества, находящиеся в ней, такие как аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), некоторые длительно живущие цитокины, как например фактор некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), альфа-интерферон (альфа-ИФН), и др. Поэтому ПА эффективен, когда в основе заболевания лежит аутоиммунное заболевание с преобладанием хелперов второго типа, где происходит усиленная выработка аутоантител и формирование иммунных комплексов. ПА весьма эффективен, когда имеет место высокое содержание липидов. В дерматологии ПА используется прежде всего в лечении тяжелых аутоиммунных пузырных дерматозов [1].

ПА может проводиться либо дискретным, либо аппаратным способом. Дискретный способ исторически является самым старым и проводится путем центрифугирования цельной крови, собранной в специальные резервуары. Затем плазма отделяется от клеток крови, которые возвращаются пациенту,

а плазма, в свою очередь, утилизируется. При аппаратном ПА кровь циркулирует в экстракорпоральном контуре. Отделение плазмы от клеток происходит либо центрифужным, либо фильтрационным способом в автоматическом режиме.

Эфферентные методы хирургии крови — относительно безопасные процедуры. Легкие побочные реакции, такие как кратковременная гипотензия, недомогание и повышение температуры, наблюдаются в 10–20% случаев. Тяжелые осложнения, как например, цитратная интоксикация, инфекция, тромбоз пунктируемой вены, анафилаксия, отек легких и сердечная аритмия, наблюдаются крайне редко. Необходимо отметить, что при тяжелых аутоиммунных заболеваниях ПА не может проводиться изолированно от иммуносупрессивной терапии и частота проведения и количество процедур имеют значение для эффективности лечения. Синдром отмены, т. е. увеличение титра аутоантител после их удаления, объясняется их пассивным выходом из межклеточных пространств в сосудистое русло. Через 3 часа после процедуры ПА может произойти возврат примерно 50% удаленных антител. Такое явление может быть компенсировано проведением относительно частых процедур: например, пять процедур в течение 7–8 дней. Особое беспокойство вызывает активная выработка новых аутоантител В-лимфоцитами в ответ на быстрое удаление иммуноглобулинов. Пик такой реакции может наблюдаться через две недели после окончания ПА, и уровень антител может быть существенно выше, чем был до начала лечения. Для преодоления этого феномена были выработаны различные стратегии. Ранее считали, что назначение высоких доз кортикостероидов дает лучший эффект, чем назначение других иммунодепрессантов. Однако последние исследования показали, что наиболее важный фактор — это время назначения иммунодепрессантов: их действие наиболее эффективно, если они назначаются немедленно после окончания терапии. Некоторые авторы считают, что методом выбора является пульс-терапия циклофосфамидом внутривенно. Если это не помогает или такое лечение неприемлемо ввиду его высокой токсичности, можно использовать другие лекарства, как, например, пульс-терапия метилпреднизолоном, метотрексатом внутривенно, азатиоприном или микофенолата мофетилем внутрь. Ретроспективные исследования показали, что только очень интенсивные курсы ПА с агрессивной иммуносупрессивной терапией могут быть эффективны. Поэтому ПА показан пациентам, больным пузырчаткой, у которых нет эффекта от кортикостероидов в дозе 2 мг/кг в сутки, с использованием дополнительных иммуносупрессантов или без них [2].

Но наряду с высокой эффективностью ПА при ряде заболеваний, имеются и очень нежелательные явления. Основные

из них: вместе с удалением патологических веществ удаляются и вещества, которые препятствуют развитию заболевания; необходимость возмещения объема плазмы большими объемами альбумина или донорской плазмы от разных доноров может повлечь за собой ряд осложнений.

Именно наличие этих нежелательных условий проведения ПА заставило искать новые, более эффективные и безопасные способы эфферентного лечения.

Со временем такие способы появились и начали успешно развиваться. Новые, более сложные модификации ПА направлены на то, чтобы более избирательно удалять именно те вещества из плазмы крови, которые поддерживают развитие патологического процесса. Эти методы ЭГК более физиологичны, поскольку значительная часть собственной плазмы с большинством содержащихся в ней полезных веществ возвращается пациенту. По степени избирательности эти процедуры делятся на селективные и полуселективные.

Одним из таких методов является иммуносорбция, или иммунаферез (ИС). ИС относится к селективным методам и позволяет избирательно удалять только один целевой компонент. Концентрация всех остальных компонентов крови — клеток, ферментов, гормонов, белков и других веществ не меняется. Суть ИС состоит в том, что после получения плазмы она проходит через колонку, которая содержит иммуносорбент. Иммуносорбент представляет из себя какую-нибудь синтетическую основу (например, гелевые шарики) с фиксированными на ее поверхности антителами, имеющими тропность к определенному типу молекул, с которыми осуществляется аффинное взаимодействие. Таким способом можно избирательно удалять из крови липопропротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопропротеид-А (ЛпА), иммуноглобулины IgG, IgM, ЦИК. В настоящее время используются различные системы и протоколы ИС. Этот метод доказал свою эффективность при тяжелых аутоиммунных антителозависимых заболеваниях. Специфические антитела пузырчатки удаляются примерно на 75% в течение одной процедуры ИС при использовании многофазовых систем. Интересно, что из-за повторной диффузии из тканей и, в меньшей степени, в связи с новой продукцией аутоантител, их уровень снова увеличивается до 40% первоначального значения на следующий день. Когда ИС используются три дня подряд (один цикл), уровень аутоантител сокращается на 95% по сравнению с первоначальным уровнем. Для изучения эффективности и побочных эффектов ИС при пузырчатке было начато и в настоящее время продолжается проспективное контролируемое многоцентровое исследование при поддержке программы «Клинические исследования» Немецкого научно-исследовательского сообщества (DFG). В исследовании принимают участие 25 клинических центров и сравниваются «лучшие методы лечения» вульгарной пузырчатки: преднизолон 1,0 мг/кг в день плюс азатиоприн (1,5–2,5 мг/кг в день) или микофенолата мофетил (2 г/сут) в случае непереносимости азатиоприна, с таким же лечением в сочетании с ИС. ИС выполняется в течение четырех дней ежедневно, а затем второй цикл — через 22–24 дня. В зависимости от клинического ответа могут быть проведены два дополнительных цикла с 3-недельными интервалами. Первичной конечной целью, поставленной для лечения, является время клинической ремиссии, определяемое как полное заживление пузырей и эрозий. Вторичные конечные показатели включают продолжительность клинической ремиссии, число больных в стадии ремиссии и другие клинические показатели. Это исследование планируется закончить в 2013 году, и оно, безусловно, поможет понять потенциал ИС в лечении пузырчатки и определить наиболее

эффективную схему лечения. ИС была также успешно использована у пациентов с рефрактерным течением других аутоиммунных буллезных дерматозов. При приобретенном буллезном эпидермоллизе ИС проводилась у четырех пациентов, двое из которых — с воспалительным и двое — с механобуллезным вариантом заболевания. В одном случае ремиссия была достигнута после 37 процедур ИС в сочетании с азатиоприном и снижающейся дозы преднизолона в течение 26 месяцев. Другому пациенту оказалось достаточно семь циклов ИС в сочетании с азатиоприном и преднизолоном и дополнительным введением ритуксимаба (препарат рекомбинантных антител против основной клеточной детерминанты В-лимфоцитов). В подгруппе механобуллезного варианта этого заболевания у одного пациента частичная ремиссия наблюдалась после двух курсов ИС в сочетании с ритуксимабом и микофенолата мофетилом, в то время как у других пациентов лечение позволило остановить прогрессирование заболевания [3].

ИС с успехом применяется также у больных с тяжелым течением атопического дерматита (АтД) и высоким уровнем общего сыровороточного IgE. Совсем недавно было исследовано влияние ИС у 12 пациентов с очень высоким уровнем сыровороточного IgE (> 4500 кЕ/л), которые не реагировали на лечение местными кортикостероидами и/или ингибиторами кальциневрина, ультрафиолетовыми лучами, системными кортикостероидами и циклоспорином А. Существенное и продолжительное клиническое улучшение, доказанное с помощью трех различных индексов (SCORAD, EASI и определение интенсивности зуда в баллах), было достигнуто после двух пятидневных курсов ИС (на первой и пятой неделях лечения). Следует отметить, что наблюдалось лишь краткосрочное снижение сыровороточного IgE, с последующим быстрым восстановлением в течение трех недель после отмены ИС. В то же время уровень связанного IgE в дерме и эпидермисе был снижен до конца периода наблюдения (13 недель) уже после первого курса ИС. Параллельно отмечалось снижение инфильтрации кожи воспалительными клетками. К сожалению, у одного из пациентов лечение осложнилось сепсисом золотистого стафилококка, происходящего из центрального венозного катетера [3]. В будущем будут доступны системы, адсорбирующие специфические иммуноглобулины, как, например, антидесмоглеиновые антитела при вульгарной пузырчатке, цитоплазматические антиядерные антитела при системных васкулитах и др. Сегодня уже существуют сорбенты, которые избирательно адсорбируют IgE [2].

Другим высокоэффективным современным методом является двойная, или каскадная, фильтрация плазмы (КФ). КФ — это полуселективная методика, которая позволяет удалять определенный спектр веществ из плазмы в зависимости от величины молекулы. Суть КФ состоит в том, что после получения плазмы она проходит специальный фильтр, мембрана которого имеет перфорационные отверстия определенной величины (рис. 1, 2). Молекулы, величина которых больше этих отверстий в мембране, не могут пройти через нее. Существуют фильтры с величиной пор 10, 20, 30 нм. Фильтр с величиной пор 30 нм позволяет удалять ЛПНП, ЛПОНП, IgM, ЦИК, вирусы, частично — фибриноген. Фильтр с величиной пор 10 нм позволяет удалять целый спектр веществ, образующихся в процессе аутоагрессии при аутоиммунных заболеваниях. Эта методика позволяет удалять аутоантитела и ЦИК почти столь же эффективно и избирательно, как более дорогой метод, ИС.

Известно, что в патогенезе буллезного пемфигоида (БП), кроме аутоантител против антигенов БП, находящихся в прозрачной пластинке базальной мембраны, участвуют различные цитокины и хемокины. Natano Y. et al. использовали

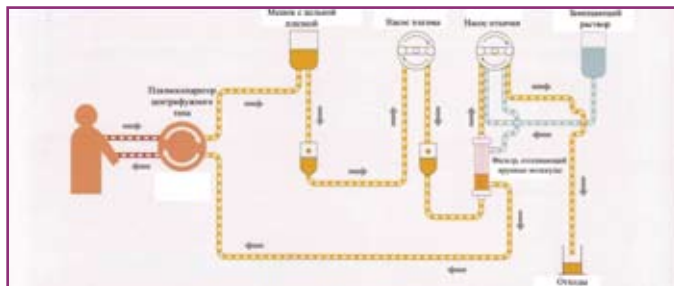


Рис. 1. Схема каскадной фильтрации



Рис. 2. Фильтр для каскадной фильтрации

полуколичественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) обратной транскрипции для исследования различных цитокинов и хемокинов в свежelyделенных мононуклеарных клетках периферической крови у пациентов с БП до и после четырех процедур КФ. К исследуемым цитокинам относились интерлейкин (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, воспалительный белок макрофагов (МР) 1 альфа, ФНО и ИФН-гамма. В результате исследования было выявлено, что относительные уровни транскриптов для этих цитокинов были ниже в конце каждой процедуры КФ и после четырех процедур, чем в начале лечения. Во время обострения заболевания ИЛ-2, ИЛ-8, ИФН-гамма и ФНО были значительно выше, чем перед началом лечения, в то время как ИЛ-4 и ИЛ-5 оставались на более низком уровне. Наблюдения показывают, что во время КФ не только удаляются аутоиммунные антитела, но и происходят изменения выработки провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками. Нормализация их уровня может способствовать терапевтическому эффекту КФ при БП [4]. В то же время следует обратить внимание, что при аутоиммунных заболеваниях с преобладанием лимфоцитов-хелперов первого типа, как, например, псориаз или красная волчанка, возможен синдром отмены, при отсутствии соответствующей иммуносупрессивной терапии после окончания курса КФ. Механизм воздействия КФ на способность выработки цитокинов остается пока загадкой. Положительные результаты КФ в лечении БП представлены и в других публикациях, при этом без заметных побочных эффектов. Однако этот аутоиммунный буллезный дерматоз обычно протекает намного мягче, чем вульгарная пузырчатка, и имеет благоприятный прогноз, несмотря на длительное течение. Поэтому КФ и другие модификации ПА стоит иметь в виду в качестве опции для лечения пациентов с БП тогда, когда заболевание не реагирует на обычную стероидную терапию, и для тех, кому необходимо сократить или прекратить кортикостероиды из-за осложнений, таких как сахарный диабет (СД) и/или остеопороз [5].

Эффективность ПА в лечении токсического эпидермального некролиза, индуцированного лекарствами (синдром Лайелла), составляет 82,6%. Вероятно, некоторые виды некротических факторов удаляются с помощью ПА [6]. ПА и, в частности, КФ могут оказаться эффективными, когда дру-

гие методы лечения не дают эффекта. Такое лечение снижает летальность от этого опасного заболевания. Японские авторы отмечают, что летальность от синдрома Лайелла составляет 17,4% при использовании КФ, в то время как в целом она до сих пор составляет около 40% [7].

Другое применение КФ — обострение тяжелого АтД с высоким содержанием IgE и лечение синдрома Job (синдром гипериммуноглобулинемии E). Наряду с удалением избыточного IgE было обнаружено, что улучшался хемотаксис в результате устранения или снижения ингибитора хемотаксиса в сыворотке при использовании КФ [7].

Криоплазмасорбция (КПС), или криоаферез, — еще одна полуселективная модификация ПА. Методика КПС связана со свойством осаждения некоторых биологических веществ под воздействием низкой температуры в присутствии гепарина. Несмотря на то, что метод был разработан для лечения гиперхолестеринемии, эта процедура, помимо осаждения ЛПНП и ЛПОНП, также позволяет осаждать из плазмы ЦИК, иммуноглобулины, криоглобулины, фибронектин, фибриноген, способствует снижению коагуляционной активности крови и осаждает белки компонента, уменьшая, таким образом, возможность воспалительных реакций и вязкость крови. Основными показаниями к проведению КПС являются заболевания, связанные с нарушениями микроциркуляции, такие как острая нейросенсорная тугоухость, диабетическая ангиопатия и ее проявления (ретинопатия, нефропатия, диабетическая стопа), возрастная макулодистрофия, ишемическая невропатия зрительного нерва, тромбозы артерий.

В мире широко применяется разновидность КПС, которая получила название HELP-apheresis (полное название — Heparin-induced extra-corporeal LDL precipitation apheresis treatments, т. е. экстракорпоральная гепарин-индуцированная преципитационная эфферентная терапия ЛПНП). Отличие ее от КПС состоит в том, что осаждение определенного спектра веществ из плазмы происходит не при низкой температуре, а при увеличении кислотности плазмы в присутствии гепарина. Затем pH плазмы восстанавливается буферным раствором, остатки гепарина удаляются адсорбером, а очищенная плазма возвращается пациенту. Все эти процессы осуществляются непрерывно в замкнутом контуре аппарата. Такая модификация позволяет обрабатывать большой объем плазмы в ходе одной процедуры (1–1,5 ОЦП (объема циркулирующей плазмы)). E. van Buuren et al. провели ретроспективное исследование более чем восьми с половиной тысяч таких процедур. Менее чем у 3% пациентов наблюдались побочные реакции: головные боли, снижение артериального давления (АД), боли в груди и животе. Серьезных осложнений HELP-apheresis не было [8]. В связи со свойствами КПС и HELP-apheresis удалять иммунологические продукты и улучшать реологические свойства крови, процедура может быть использована в лечении болезней иммунных комплексов (красная волчанка и другие коллагенозы, системные и кожные васкулиты). Методы лечения КПС, HELP-apheresis, КФ, как уже говорилось, оказывают выраженный микроциркуляторный и реологический эффект путем уменьшения вязкости, свертывающей активности крови, восстановления эндотелий-зависимой вазодилатации, мембран эритроцитов и тромбоцитов. Поэтому все эти методики еще называют реоферезом (rheopheresis). Выраженный микроциркуляторный и реологический эффект также способствует скорейшему купированию воспаления при аутоиммунных заболеваниях, в том числе — и заболеваниях кожи. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Эффективность и безопасность применения белковых заменителей пищи у больных с ожирением

Ожирение — одно из наиболее распространенных хронических рецидивирующих заболеваний, характеризующееся избыточным накоплением жира в организме. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в 2008 г. во всем мире насчитывалось 1,5 млрд взрослых людей, страдающих от избыточной массы тела и ожирения. В США более 60% населения имеют избыточную массу тела, из них ожирение выявляется у 31% мужчин и 33% женщин. В странах Европы распространенность ожирения колеблется от 5% до 20% у мужчин и до 30% у женщин. Ожирение приводит к развитию таких хронических заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, некоторые злокачественные новообразования.

Диетотерапия — основной метод лечения ожирения. Общеизвестно, что поддержание в течение длительного времени отрицательного энергетического баланса за счет ограничения калорийности рациона (до 1200–1500 ккал/день) является основой диетотерапии любой формы ожирения. Разработать низкокалорийные диеты и обеспечить при этом адекватное содержание в них макро- и микронутриентов — достаточно сложная задача. Применяемые в настоящее время редуцированные по калорийности диеты являются несбалансированными по содержанию незаменимых аминокислот, пищевых волокон, витаминов, макро- и микроэлементов.

Специализированные питательные смеси, к которым относят белковые заменители пищи (протеиновый коктейль Формула 1 и протеиновая смесь Формула 3 программы снижения веса Herbalife), перспективны в плане долгосрочной коррекции ожирения, поскольку не только имеют сбалансированный состав по всем необходимым пищевым веществам, но и не требуют больших затрат на приготовление пищи. Включение белковых заменителей пищи в диету обеспечивает оптимальное содержание в ней белка и незаменимых аминокислот. Разнообразие вкусов коктейлей с использованием различных напитков способствует решению проблемы приедаемости продуктов.

В ФГБУ «НИИ питания» РАМН проведено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование эффективности низкокалорийных диет с включением белковых заменителей пищи у больных с избыточной массой тела и ожирением. Исследование проводилось в течение 6 месяцев в два этапа (по 3 месяца каждый).

Для модификации гипокалорийных рационов использовались белковые заменители пищи: протеиновый коктейль Формула 1 и протеиновая смесь Формула 3 производства компании Herbalife (США).

В группе заменителя пищи (ГЗП, $n = 30$) на первом этапе пациенты получали два белковых заменителя пищи в составе низкокалорийного рациона (15–25% белков, 30% жиров, 45–55% углеводов): два основных блюда заменялись двумя приемами протеинового коктейля Формула 1 (26 г сухого вещества, смешанного с 250 мл обезжиренного молока, за один прием), а к двум перекусам добавлялась протеиновая смесь Формула 3 (6 г за один прием пищи). На протяжении второго этапа исследования проводилась замена одного приема пищи на протеиновый коктейль Формула 1 и в один прием пищи добавляли 6 г протеиновой смеси Формула 3.

В группе высокобелковой диеты (ВБД, $n = 30$) на первом этапе пациенты получали два белковых заменителя пищи в составе низкокалорийного рациона (25–35% белков, 25–30% жиров, 40% углеводов): два основных блюда заменялись двумя приемами протеинового коктейля Формула 1 (26 г сухого вещества, смешанного с 250 мл обезжиренного молока, за один прием) с добавлением протеиновой смеси Формула 3 (6 г за один прием пищи), и в два перекуса добавлялась протеиновая смесь Формула 3 (6 г за один прием). На протяжении второго этапа исследования проводилась замена одного приема пищи на протеиновый коктейль Формула 1 и в два приема пищи добавляли 6 г протеиновой смеси Формула 3.

На первом этапе исследования пациенты в группах ГЗП и ВБД получали низкокалорийный вариант стандартной диеты, модифицированный по белковому составу. На втором этапе энергетическая ценность всех применяемых рационов была на 500 ккал ниже индивидуальной потребности в энергии.

Пациенты контрольной группы ($n = 30$) получали стандартную низкокалорийную диету (10–15% белков, 25–30% жиров, 55–60% углеводов).

Оценка эффективности применения белковых заменителей пищи в течение 6 месяцев демонстрирует достоверное снижение массы тела и индекса массы тела у пациентов в исследуемых группах.

Следует отметить, что снижение массы тела при включении белковых заменителей пищи в низкокалорийную диету было преимущественно за счет жирового компонента при сохранении тощей массы тела. Динамика показателей состава тела у пациентов, получавших стандартный низкокалорийный рацион, была менее выраженной, при этом снижение содержания жировой массы у этих больных сопровождалось редукцией тощей массы тела.

У пациентов, получавших белковые заменители пищи, отмечена также четкая тенденция к нормализации показателей липидного и углеводного обмена.

Модификация низкокалорийных рационов за счет белковых заменителей пищи сопровождалась положительной динамикой чувства голода и насыщения. В группах ВБД и ГЗП отмечалось менее выраженное чувство голода в течение всего срока исследования и более выраженное чувство насыщения, чем в группе сравнения.

Таким образом, результаты проведенных в ФГБУ «НИИ питания» РАМН исследований свидетельствуют, что включение белковых заменителей пищи в стандартную низкокалорийную диету способствует эффективному снижению массы тела (преимущественно за счет жирового компонента при сохранении тощей массы тела), улучшению показателей липидного и углеводного обмена на фоне оптимальной динамики чувства голода и насыщения.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение белковых заменителей пищи в пролонгированных программах по коррекции массы тела с целью повышения эффективности низкокалорийных диет и улучшения качества жизни у пациентов с ожирением.

Х. Х. Шарафетдинов, доктор медицинских наук, профессор кафедры диетологии Российской медицинской академии последипломного образования, заведующий отделением болезней обмена веществ ФГБУ «НИИ питания» РАМН (Москва)

Пути сокращения расходов на лечение остеопороза

Е. Г. Зоткин, доктор медицинских наук

И. И. Зубкова

Ю. А. Сафонова, кандидат медицинских наук

О. Г. Хурцилава, доктор медицинских наук

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

Ключевые слова: остеопороз, травма, остеопоротический перелом, относительный риск смерти, анализ экономических затрат, рандомизированные клинические исследования, фармакоэкономические исследования, приверженность, комплаентность, дженерик.

Актуальность проблемы остеопороза (ОП) заключается в большом числе случаев переломов преимущественно среди людей старшей возрастной группы. Среди 1,5 млн ежегодно регистрируемых переломов в США 700 тысяч приходится на переломы позвоночника, 300 тысяч на переломы дистального отдела плеча (ДОП) и по 250 000 на переломы проксимального отдела бедренной кости (ПОБК) и переломы всех остальных локализаций. Примерно 80% всех переломов, развившихся у людей старшего возраста, обусловлены ОП [1].

Медико-экономические последствия остеопоротических переломов. Только прямые расходы на лечение больных с переломами в США составляли от 12 до 18 млрд долларов в год. Эти затраты покрывают 500 тыс. госпитализаций, 800 тыс. посещений травматологических пунктов, 2,6 млн визитов к врачам, 180 тысяч помещений пациентов в отделения сестринского ухода. За те же годы медицинские услуги по обеспечению лечения больных с хронической сердечной недостаточностью составили 7,5 млрд долларов [2–4] и 6,2 млрд — на астму [5].

Расходы на лечение женщин в менопаузе, перенесших остеопоротические переломы, в Великобритании в 2000 году составили 1,5–1,8 млн фунтов. Расчеты экономистов свидетельствуют о том, что к 2020 году эти расходы могут достичь 2,1 млн фунтов [6].

Прямые расходы на лечение переломов в Европе в 2000 году составили 31,7 млрд евро, и ожидается, что к 2050 году они могут удвоиться, что будет обусловлено демографическими изменениями в структуре населения [3].

Наиболее драматичные последствия наблюдались после перелома ПОБК,

с которыми связаны самые большие показатели смертности, инвалидности и стоимости лечения, чем при других остеопоротических переломах, вместе взятых. Так, около 50% таких пациентов не могли свободно передвигаться без посторонней помощи, 25% пациентов нуждались в длительном уходе и примерно 20% умирали в течение первого года после травмы, причем смертность была выше у мужчин и у лиц с сопутствующими заболеваниями [7].

Известно, что относительный риск смерти в течение первого года после перелома ПОБК у женщин колебался от 2 до 10, что зависело от возраста пациента и коморбидности на момент развития перелома [8].

Подходы к снижению затрат на лечение остеопороза. В России имеются лишь единичные работы по анализу экономических затрат на лечение остеопоротических переломов. Вместе с тем задача по снижению количества остеопоротических переломов и, соответственно, расходов на их лечение может быть реализована при условии создания комплексной системы оказания медицинской помощи населению старшего возраста. В настоящее время значительно расширились возможности фармакотерапии ОП. Многочисленные метаанализы, систематические обзоры, рандомизированные клинические исследования (РКИ) свидетельствуют о том, что длительное применение антиостеопоротических препаратов у пациентов с установленным ОП приводит к снижению риска ПОБК в среднем на 30–40%, вертебральных переломов на 40–75%, а всех основных остеопоротических переломов на 20–30%. Вторичная профилактика остеопоротических переломов, заключающаяся в использовании адекватных доз кальция и витамина D у пациентов с инволютивным ОП, направлена не только на снижение риска переломов, но и снижение риска падений как основ-

ной причины переломов у людей в возрасте старше 65–70 лет.

Фармакоэкономическая оценка продолжительной терапии многих хронических неинфекционных заболеваний становится неотъемлемой частью многих исследований. В последние годы показатель стоимость/эффективность обязательно учитывается при разработке клинических рекомендаций, а также используется органами здравоохранения при формировании перечня лекарственных препаратов, подлежащих частичной или полной компенсации. Как правило, при расчете затрат на медикаментозную терапию сведения об эффективности терапии берутся из данных, полученных в РКИ. Однако следует учитывать тот факт, что приверженность пациентов терапии на всем протяжении РКИ постоянно мониторируется и, соответственно, сохраняется высокой. Вместе с тем известно, что в реальной клинической практике приверженность назначенному лечению не достигает уровня, продемонстрированного в РКИ, а следовательно, не всегда бывает корректно экстраполировать результаты фармакоэкономических исследований. Таким образом, целесообразно принимать во внимание приверженность назначенному лечению, которая существует в повседневной клинической практике.

С одной стороны, недостаточная приверженность медикаментозной терапии в целом снижает стоимость лечения. Также теоретически можно предположить, что вследствие применения более низкой дозы лекарственного средства и общего количества таблеток уменьшается частота развития нежелательных явлений. С другой стороны, в таких условиях терапевтический потенциал медикаментозной терапии не будет оптимальным, и провести расчет показателя стоимость/эффективность методологически правильно не всегда представляется возможным.

Согласно ВОЗ неадекватная приверженность лечению больных хроническими заболеваниями признается глобальной проблемой, особенно для заболеваний/состояний, которые на определенном этапе своего развития протекают асимптомно (например, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ВИЧ и др.). Низкая приверженность терапии характерна и для ОП. Приблизительно 75% женщин, которым впервые были назначены бисфосфонаты внутрь, можно отнести к разряду неприверженных, а 50% пациентов самостоятельно прекратили прием препарата в течение 1 года наблюдения [9, 10].

Одним из возможных способов снижения затрат на фармакотерапию ОП является использование воспроизведенных препаратов (дженериков), цена которых значительно ниже по сравнению с оригинальными (брендовыми) лекарственными средствами. В ряде публикаций приводятся данные о том, что при замене оригинальных препаратов на дженерики можно сократить бюджет на лекарственное обеспечение примерно на 11% [11].

В настоящее время тенденция на мировом фармацевтическом рынке следующая — все шире используются дженерики как врачами, так и при возмещении расходов на лекарственное обеспечение со стороны государства в лице страховых медицинских организаций. В некоторых исследованиях было показано, что два из трех рецептов, выписанных врачами общей практики, включали дженерики [12].

Определение терминов «приверженность» и «комплаентность». Интерес к проблеме приверженности лечению возник в 70-х годах XX века, когда стали формироваться понятия конечного результата лечения в ответ на различного рода вмешательства. В литературе для обозначения полноты приема лекарственного средства используются термины «комплаентность» и «приверженность» [13].

Под термином «приверженность» (adherence) понимают, как долго и насколько правильно пациент соблюдает рекомендации врача по приему лекарственных средств, соблюдению диеты и изменению стиля жизни, направленного на коррекцию модифицируемых факторов риска болезни. Терапевтическая приверженность включает в себя такие понятия, как упорство и комплаентность. Упорство (persistence) определяется временем, в течение которого пациент получает медикаментозную терапию. В каче-

стве меры оценки упорства используют количество дней (месяцев, лет), в течение которых пациент принимает препарат. Комплаентность (compliance) определяется следованием инструкции по приему медикаментов (соблюдение дозы, кратности и режима приема).

Методы оценки приверженности. Приверженность медикаментозной терапии может быть измерена с помощью прямых и непрямых методов. Прямые методы являются более точными, но при этом более дорогими, а поэтому в клинической практике не используются. Чаще всего их включают в протокол проспективных исследований. К ним относятся измерение концентрации препарата в сыворотке крови или в моче (для бисфосфона-

тов), определение некоторых биохимических параметров (например, маркеров костной резорбции), непосредственное наблюдение за приемом лекарственного препарата пациентом. Непрямые методы оценки приверженности позволяют ретроспективно судить о количестве принятых доз препарата, например, по выписанным больному рецептам. Однако в данном случае нельзя быть уверенным в том, что приобретенный препарат будет принят вообще или будет принят в соответствии с инструкцией.

В качестве оценки приверженности пациентов лечению используется показатель «индекс использования препарата» (medication possession ratio — MPR), который высчитывается делением количества дней приема полной дозы препа-

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

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

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

рата (или выданного больному) на количество дней всего исследования (наблюдения) и выражается в процентах. Индекс MPR является важным показателем во всех РКИ, определяющих эффективность лекарственной терапии. С помощью этого показателя оценивается степень приверженности лечению. Если индекс MPR достигает 80% и более, можно говорить о высокой приверженности лечению, при MPR меньше 60% приверженность терапии низкая [14]. Пациентов с низкой приверженностью следует считать нелеченными. В действительности «хорошая приверженность» — достаточно условный термин. Так, F.E. Cotte и соавт. (2008) эмпирически рассчитали оптимальный уровень MPR для снижения риска переломов, и он составил 68% [15].

Влияние низкой приверженности на эффективность антиостеопоротических препаратов. Известно, что низкая приверженность снижает эффективность фармакотерапии ОП, что выражается в том, что ожидаемое повышение минеральной плотности костной ткани на фоне применения антиостеопоротических средств не столь выражено, а риск переломов снижается не столь значительно [16].

Недавно были выполнены два метаанализа, целью которых было определение в сравнительном аспекте риска переломов среди приверженных и неприверженных лечению пациентов с ОП. Для более чем 171 тыс. пациентов, включенных в первый метаанализ по 6 публикациям, был рассчитан риск переломов, который для приверженных бисфосфонатам пациентов оказался на 46% ниже, чем для неприверженных (при MPR < 80%) [17]. У последних отмечалось более значимое повышение риска клинически выраженных вертебральных переломов (на 43%), чем невертебральных переломов (на 16%) и переломов бедра (на 28%).

Во второй метаанализ вошли 113367 пациентов из 8 исследований, большинство из которых были ретроспективными. Все пациенты получали тот или иной бисфосфонат. Суммарный риск переломов у пациентов с низким «индексом использования препарата» оказался выше на 30% [18].

В большинстве проведенных исследований, вошедших в оба метаанализа, была показана нелинейная зависимость между MPR и риском переломов. E. S. Siris с соавт. (2006) на американской популяции показали следующее: если пациенты принимали < 50% назначенной дозы бисфосфонатов, то какой-либо клиниче-

ски значимый эффект от лечения отсутствовал, а затем экспоненциально возрастал при повышении приверженности, что выражалось в снижении риска переломов [19]. Аналогичные результаты были получены в наблюдательном исследовании, проведенном в Германии, в котором порогом эффективности бисфосфонатов оказался MPR 60% и выше [20]. Вместе с тем в исследовании V. Rabenda и соавт. (2008) была выявлена линейная зависимость между MPR и риском перелома бедра. Снижение приверженности на каждый 1% приводило к повышению риска перелома данной локализации на 0,4% [21].

Безусловно, продолжительность фармакотерапии бисфосфонатами, т.е. упорство, также оказывает влияние на ее эффективность. Метаанализ, объединивший 5 исследований с участием 57334 пациентов, показал, что риск всех переломов возрастал на 30–40% при несоблюдении сроков приема препаратов [17]. Опираясь на результаты РКИ, можно сделать вывод о том, что уже через 6 месяцев от начала приема бисфосфонатов внутри регистрируется достоверно значимое снижение риска вертебральных переломов [22, 23].

Факторы, влияющие на приверженность бисфосфонатам. В настоящее время выявлен ряд причин низкой приверженности пациентов медикаментозной терапии. Ведущими факторами оказались возраст пациентов, стоимость препарата и сложность дозирования лекарственного средства. Существенное влияние на регулярный прием препаратов оказывает возраст. Однако данная тенденция не наблюдалась в российском исследовании, где возраст пациентов не влиял на приверженность лечению [24]. По результатам многочисленных исследований показано, что наименьшая приверженность наблюдалась в возрастных группах моложе 60 лет и старше 75 лет [25, 26]. Объяснить обнаруженный факт можно следующим образом. Низкая приверженность пациентов моложе 60 лет связана с тем, что в этом возрасте они еще продолжают трудовую деятельность и у них отсутствуют социальные льготы. При этом риск развития переломов, обусловленных остеопорозом, невысокий. У людей в возрасте старше 75 лет приверженность напрямую зависит от количества сопутствующих заболеваний и низкого социального статуса [27].

В исследовании D. H. Solomon с соавт. (2005) и J. D. Piette с соавт. (2004) при сравнении терапии препаратами кальция и витамина D, кальцитонином,

ралоксифеном с бисфосфонатами главной причиной низкой приверженности антирезорбтивным препаратам являлся экономический фактор [28].

Существенное влияние на приверженность антирезорбтивным препаратам оказывает полипрагмазия. Наличие в анамнезе заболеваний, требующих соответствующей лекарственной терапии, приводило к снижению приверженности лечению ОП. Данные R. M. Leipzig и соавт. (1999) показали, что одновременное применение 3–4 лекарственных препаратов ассоциировалось с увеличением риска внезапных падений, что в свою очередь приводило к повышенному риску переломов [29].

Известно, что информированность пациента о своем заболевании сказывается в целом на приверженности длительной терапии [30]. В литературе описаны такие факторы низкой приверженности, как отсутствие эффекта от проводимой терапии, нежелание продолжать лечение, длительность лечения. Если провести анализ этих факторов, то вероятнее всего их можно интерпретировать как причину, связанную с недостаточным уровнем знаний по поводу ОП.

S. H. Simpson с соавт. (2006) показали, что при проведении опроса лечащих врачей о причинах прекращения пациентами лечения 71% не смогли однозначно указать на истинную причину низкой приверженности.

Как известно, бисфосфонаты являются препаратами первой линии в лечении первичного ОП. Но не все пациенты начинают принимать лекарственные средства после назначений лечащего врача. В исследовании E. C. Segal с соавт. (2003) показано, что 14,6% пациентов не начинали прием бисфосфонатов вообще [31]. В 50,8% случаев ведущей причиной отказа пациентов от лечения явилась слишком высокая цена препарата. Вторая по частоте причина связана с низкой информированностью пациентов и, соответственно, плохой мотивацией.

В настоящее время считается, что низкая приверженность является главной причиной снижения терапевтического эффекта, что существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, т.е. переломов. Это приводит к снижению качества жизни больных и к повышению затрат на лечение, от чего страдает не только сам пациент, но и общество в целом.

Дженерики алендроната в РФ. Появление на фармацевтическом рынке многих стран Европы и Российской Федерации дженериков алендроната обусловлено несколькими причинами. Во-первых,

алендронат является наиболее изученным препаратом для лечения первичного ОП у женщин и мужчин, а также вторичного глюкокортикоид-индуцированного ОП. Во-вторых, при длительном применении алендронат способен снижать риски всех остеопоротических переломов как вертебральных, так и невертебральных, включая перелом бедренной кости. Паневропейское исследование, проведенное в 9 странах, показало, что применение оригинального алендроната у пациентов как с осложненным, так и неосложненным ОП оказалось экономически выгодным по сравнению с пациентами, которые не получали никакой антиостеопоротическую терапию [32]. В-третьих, закончился патент на оригинальный алендронат у фирмы-разработчика. Также следует учитывать тот факт, что практикующие врачи хорошо осведомлены о проблеме ОП и уже имеют собственный опыт применения алендроната.

Анализ представленной литературы, посвященной проблеме фармакоэкономики и ОП, свидетельствует о том, что на фармацевтическом рынке дженерики алендроната становятся более популярными и востребованными, чем оригинальные препараты, благодаря более доступной цене для пациента. В Российской Федерации пациенты вынуждены приобретать бисфосфонаты за собственные средства. В подавляющем большинстве случаев женщины с диагностированным ОП пенсионного возраста делают самостоятельный выбор в пользу более дешевых препаратов. Такая тенденция может быть оправдана тем, что стоимость оригинального бисфосфоната достигает 1/6–1/5 части пенсии.

Последним и наиболее доступным по цене из зарегистрированных в РФ лекарственных средств группы алендроната является Остерепар®, в таблетках 70 мг для приема внутрь. Изучение биоэквивалентности препарата Остерепар® с оригинальным алендронатом позволило сделать вывод, что тестируемый алендронат биоэквивалентен референсному оригинальному препарату.

Заключение. Внедрение дженериков в клиническую практику является эффективным процессом, обусловленным желанием сократить государственные расходы на лекарственное обеспечение больных остеопорозом. Снижение стоимости на лекарственное обеспечение будет способствовать повышению приверженности лечению пациентов с остеопорозом. ■

Литература

- Gass M., Dawson-Hughes B. Preventing osteoporosis-related fractures: an overview // Am. J. Med. 2006. Vol. 119, № 4, Suppl. 1. S3–S11.
- Friedman K. B., Kaplan F. S., Bilker W. B., Strom B. L., Lowe R. A. Treatment of Osteoporosis: Are physicians missing an opportunity? // J. Bone Joint Surg. Am. 2000. Vol. 82. P. 1063–1070.
- Klotzbuecher C. M., Ross P. D., Landsman P. B., Abbott T. A., Burger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: Summary of the literature and statistical synthesis // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. P. 721–739.
- Siris E. S., Miller P. D., Barrett-Connor E. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women // JAMA. 2001. Vol. 286. P. 2815–2822.
- Epstein S., Goodman G. R. Improved strategies for diagnosis and treatment of osteoporosis // Menopause. 1999. Vol. 6. P. 242–250.
- Burge R. T., Worley D., Johansen A., Bhattacharyya S., Bose U. The cost of osteoporotic fractures in the UK: projections for 2000–2020 // Journal of Medical Economics. 2001. Vol. 4. P. 51–52.
- Riggs B. L., Melton L. J. 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology // Bone. 1995. Vol. 17, № 5 (Suppl.). 505 S–11 S.
- Oden A., Dawson A., Dere W., Johnell O., Jonsson B., Kanis J. A. Lifetime risk of hip fractures is underestimated // Osteoporos. Int. 1998. Vol. 8. P. 599–603.
- Weycker D., Macarios D., Edelsberg J. et al. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis // Osteoporos. Int. 2006. Vol. 17. P. 1645–1652.
- Kothawala P., Badamgarav E., Ryu S. et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis // Mayo Clin. Proc. 2007. Vol. 82. P. 1493–1501.
- Haas J. S., Phillips K. A., Gerstenberger E. P. et al. Potential savings from substituting generic drugs for brand-name drugs: medical expenditure panel survey // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 142. P. 891–897.
- Barrett L. Physicians' Attitudes and Practices Regarding Generic Drugs/AARP Knowledge Management, 2005. http://assets.aarp.org/rgcenter/health/phys_generic.pdf (accessed 16 Jun 2009).
- Cramer J. A., Roy A., Burrell A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions // Value Health. 2008. Vol. 11. P. 44–47.
- Siris E. S., Selby P. L., Saag K. G. et al. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe // Am. J. Med. 2009. Vol. 122. S3–S13.
- Cotte F. E., Mercier F., De Pourville G. Relationship between compliance and persistence with osteoporosis medications and fracture risk in primary health care in France: a retrospective case-control analysis // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. P. 2410–2422.
- Rabenda V., Reginster J. Y. Overcoming problems with adherence to osteoporosis medication // Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 2010. Vol. 10. P. 677–689.
- Imaz I., Zegarra P., Gonzalez-Enriquez J. et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. P. 1943–1951.
- Ross S., Samuels E., Gairy K. et al. A metaanalysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence // Value Health. 2011. Vol. 14. P. 571–581.
- Siris E. S., Harris S. T., Rosen C. J. et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases // Mayo Clin. Proc. 2006. Vol. 81. P. 1013–1022.
- Briesacher B. A., Andrade S. E., Yood R. A. et al. Consequences of poor compliance with bisphosphonates // Bone. 2007. Vol. 41. P. 882–887.
- Rabenda V., Mertens R., Fabri V. et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. P. 811–818.
- Landfeldt E., Strom O., Robbins S. et al. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures — the Swedish adherence register analysis (SARA) // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. P. 433–443.
- Gallagher A. M., Rietbrock S., Olson M. et al. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. P. 1569–1575.
- Лесняк О. М., Есиповичева Л. П., Коваль А. М. и др. Приверженность Российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве») // Фарматека. 2008. № 3 (157). С. 73–79.
- Curtis J. R., Westfall A. O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101 038 new bisphosphonate users // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. P. 1435–1441.
- Briesacher B. A. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions // Pharmacotherapy. 2008. Vol. 28. P. 437–443.
- Sambrook P. Compliance with treatment in osteoporosis patients // Australian Family Physician. 2006. Vol. 35. P. 135–137.
- Solomon D. H., Avorn J., Katz J. N. et al. Compliance with osteoporosis medications // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. P. 2414–2419.
- Leipzig R. M., Cumming R. G., Tinetti M. E. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: Cardiac and Analgesic drugs // J. Am. Geriatrics Soc. 1999. Vol. 47. P. 341–348.
- Badamgarav E. A., Fitzpatrick L. A. New look at osteoporosis outcomes: the influence of treatment, compliance, persistence, and adherence // Mayo Clin. Proc. 2006. Vol. 81. P. 1009–1012.
- Segal E., Tamir A., Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens // IMAJ. 2003. Vol. 5. P. 859–861.
- Strom O., Borgstrom F., Sen S. S., Boonen S. et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries — an economic evaluation based on the fracture intervention trial // Osteoporosis Int. 2007. Vol. 18. P. 1047–1061.

Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достигим ли консенсус?

В. М. Свистушкин*, доктор медицинских наук, профессор

И. А. Гринев***

О. У. Стецюк**, кандидат медицинских наук

И. В. Андреева**, кандидат медицинских наук

*ГБУЗ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

**НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА, Смоленск

***СГМА, Смоленск

Ключевые слова: острый риносинусит, антибиотикорезистентность возбудителя, бактериальная инфекция, микробная обсемененность, минимальная подавляющая концентрация, инвазивный штамм, схема ведения пациента, воспаление, промывание полости носа, антибактериальная терапия.

В настоящее время считается, что любое воспаление слизистой оболочки носа (ринит) сочетается с воспалением слизистой оболочки придаточных пазух носа (ППН) (синуситом), поэтому все большее распространение получает термин «риносинусит».

Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps — EPOS) 2012 г. острый риносинусит (ОРС) у взрослых пациентов определяется как острое воспаление слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух (появившееся внезапно и продолжающееся не более 12 недель), характеризующееся наличием двух или более симптомов, из них обязательным симптомом является заложенность носа или наличие выделений из носа или по задней стенке глотки, а дополнительными признаками боль или давление в области лица и гипосмия [2]. В Руководстве по ведению взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом (ОБРС) Американского общества по инфекционным болезням IDSA предложены сходные, но более детализированные клинические критерии постановки диагноза риносинусита (табл. 1) [2]. Диагноз считается правомочным при наличии не менее 2 «основных» симптомов или 1 «основного» и не менее чем 2 «дополнительных» симптомов [2].

Критерии постановки диагноза риносинусита [2]

Таблица 1

Основные симптомы	Дополнительные симптомы
• Гнойные выделения из полости носа	• Головная боль
• Гнойные выделения по задней стенке глотки	• Боль, чувство давления или распирания в ухе
• Заложенность носа	• Галитоз
• Чувство распирания, давления или боль в области лица	• Боль в зубах
• Гипосмия или аносмия	• Кашель
• Лихорадка	• Утомляемость

На основании представленных критериев постановки диагноза становится очевидным, что понятие «острый риносинусит» охватывает широкий спектр различных нозологических состояний — от банальной ОРВИ до тяжелой бактериальной инфекции.

Распространенность острого риносинусита

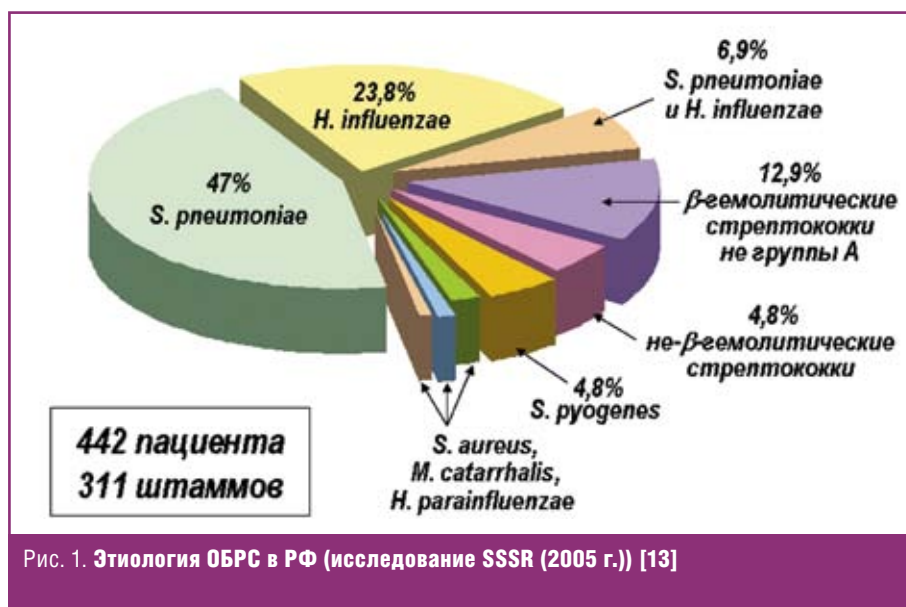
Распространенность ОРС, несомненно, очень велика. Однако указать точные цифры заболеваемости весьма затруднительно, так как в проведенных исследованиях применялись различные методы анализа частоты данного заболевания и использованы различные критерии постановки диагноза синусита. Считается, что каждый взрослый человек ежегодно переносит от 2 до 5 эпизодов ОРВИ, из которых 0,5–2% осложняются ОБРС [3]. В США ежегодно регистрируется до 32 млн случаев риносинусита, что соответствует поражению данной патологией 16% взрослого населения страны [4].

Несмотря на то, что подавляющее большинство случаев ОРС обусловле-

ны вирусной инфекцией, антибактериальные препараты (АБП) назначаются более чем в 80% случаев при обращении пациента к врачу, что составляет более 20% всех назначений антимикробных препаратов и делает ОРС пятой по частоте причиной использования антибиотиков в амбулаторной практике [5, 6]. В рекомендациях IDSA 2012 г. особо подчеркивается, что частота назначения АБП при ОРС является явно избыточной, учитывая, что по данным плацебо-контролируемых исследований около 70% случаев ОРС заканчиваются выздоровлением без применения антибиотиков [7]. Поэтому одной из основных задач при ведении пациентов с ОРС является выделение групп пациентов, которым показано назначение АБП.

Основные проблемы при диагностике ОБРС

В рекомендациях IDSA 2012 г. отражены основные проблемы, с которыми сталкивается врач при обращении пациента с ОРС. Основная сложность заключается в отсутствии достоверных



методов дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной природы заболевания, как клинических, так и рентгенологических.

Считается, что «золотым стандартом» диагностики ОБРС является выделение бактерий в высокой концентрации ($\geq 10^4$ КОЕ¹/мл) из клинического материала, полученного из синуса [8]. Однако пункция придаточных пазух носа является инвазивной и достаточно травматичной процедурой, которая должна проводиться по строгим показаниям. Мазки из среднего носового хода всегда контаминированы микрофлорой полости носа, которая зачастую не соответствует микрофлоре пораженной придаточной пазухи носа (особенно при наличии блока соустья), поэтому не пригодны для микробиологической диагностики синусита. Взятие материала при эндоскопии синуса для большинства российских клиник недоступно.

Большинство российских специалистов считают рентгенографию придаточных пазух носа обязательной для подтверждения диагноза ОБРС. Однако, как оказалось, рентгенологические методы также не позволяют достоверно разграничить ОРС вирусной и бактериальной природы. Исследования показали, что у большинства пациентов с ОРВИ при проведении рентгенологических исследований выявляются изменения в придаточных пазухах носа, неотличимые от таковых при ОБРС [2]. Поэтому в соответствии с руководствами EPOS и IDSA 2012 г. при нео-

сложном течении ОРС рентгенологические исследования не показаны. КТ показана пациентам с ОБРС при наличии подозрений на развитие орбитальных и/или внутричерепных осложнений [1, 2].

Таким образом, основное место в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального риносинусита отводится анализу клинической картины заболевания. На основании классической работы Gwaltney с соавт. [9], в которой было изучено естественное течение риновирусной инфекции, в качестве суррогатных критериев для постановки диагноза ОБРС были предложены: 1) сохранение симптомов заболевания более 7–10 дней или 2) появление «второй волны» симптомов после 5-го дня заболевания [1, 2, 5, 8]. Несомненным достоинством руководства IDSA 2012 г. является включение третьего критерия для диагностики ОБРС и назначения антибактериальной терапии: начала заболевания с выраженных симптомов (лихорадка $\geq 39^\circ\text{C}$ и гнойных выделений из носа), сохраняющихся в течение 3–4 дней от начала заболевания [2].

Роль антибактериальной терапии при ОБРС

Как уже было указано выше, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у пациентов с ОБРС, в которых сравнивались антибиотики и плацебо, было продемонстрировано, что около 70% случаев заболевания заканчиваются самопроизвольным выздоровлением без применения АБП [7]. Данный факт, а также результаты исследования Garbutt с соавт., опубликованные в феврале 2012 г. в The Journal of American Medical Association (JAMA) [10], послужили при-

чиной жарких дебатов на тему «Нужны ли антибиотики при остром неосложненном риносинусите?» [11]. В указанном исследовании было выявлено отсутствие достоверных различий по скорости исчезновения симптомов ОБРС при назначении пациентам амоксициллина или плацебо [10]. Данное исследование еще раз продемонстрировало сложности оценки пользы от назначения антибиотиков при ОБРС в клинических исследованиях, связанные с включением в исследование неоднородной по тяжести состояния популяции пациентов и высокой частотой самопроизвольного выздоровления.

За период с 2005 г. по 2012 г. было выполнено 5 систематических обзоров и метаанализов, в которых оценивалась эффективность АБП в сравнении с плацебо у взрослых пациентов с ОБРС. Всего в анализ было включено 17 РКИ, представляющих результаты лечения 2686 пациентов, 1665 из которых получали различные антибиотики и 1521 — плацебо [2]. По результатам анализа улучшение или выздоровление было отмечено в 72,9% случаев при антибактериальной терапии и в 65,0% при применении плацебо (отношение шансов — ОШ = 1,44, 95% доверительный интервал — ДИ от 1,24 до 1,68). Таким образом, антибиотики обеспечивают небольшое, но достоверное улучшение исхода заболевания, которое, несомненно, было бы гораздо более значительным при возможности исключения из исследований пациентов с вероятным вирусным риносинуситом, не нуждающихся в антибактериальной терапии. В целом, показатель NNT (number needed to treat), т.е. число пациентов, которых необходимо пролечить антибиотиками для достижения одного дополнительного случая клинической эффективности, составил 13 (95% ДИ от 9 до 22) для взрослых пациентов [2].

В связи с этим становится очевидным, что антибактериальная терапия приносит несомненную пользу больным с бактериальной этиологией ОРС и задачей врача является отбор пациентов с высокой вероятностью ОБРС, у которых эта польза будет максимальной.

Выбор препарата для эмпирической терапии ОБРС

Основаниями для выбора АБП для эмпирической терапии ОБРС, прежде всего, должны служить:

1) высокая активность антибиотика *in vitro* в отношении основных возбудителей ОБРС и отсутствие клинически значимой антибиотикорезистентности;

¹ КОЕ — колониеобразующая единица (количественная характеристика микробной обсемененности).

2) подтвержденная эффективность и безопасность в РКИ.

По данным многочисленных исследований основными возбудителями ОБРС являются т. н. «респираторные патогены» — *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, выявляемые у взрослых пациентов в 20–43%, 22–35% и 2–10% случаев соответственно [12]. Наиболее значимым из этих микроорганизмов является, несомненно, пневмококк — *S. pneumoniae*, т. к. частота спонтанной эрадикации данного патогена при ОБРС составляет всего 30%, в то время как для *H. influenzae* и *M. catarrhalis* — 60% и 80% соответственно, а для других возможных возбудителей (анаэробы, стрептококки, включая *Streptococcus pyogenes*, и *Staphylococcus aureus*) вероятность спонтанной эрадикации составляет 50/50 [12].

По данным российских исследований доминирующими возбудителями ОБРС у взрослых пациентов также являются пневмококк и гемофильная палочка, а *M. catarrhalis* выделяется только в единичных случаях. В то же время у пациентов в РФ достаточно часто (> 10% случаев) выделяются стрептококки различных серогрупп, в том числе *S. pyogenes* (рис. 1 и 2) [13, 14]. Интересен тот факт, что в исследовании 2009 г., в котором изучалась этиология риносинуситов у военнослужащих [14], было отмечено изменение структуры возбудителей с преобладанием гемофильной палочки, а не пневмококка (рис. 2), как в более ранних исследованиях, проведенных в РФ [13, 15]. Однако остается неясным, является ли эта тенденция общей или отмечается только в данной специфической популяции пациентов.

По данным зарубежных авторов в развитых странах мира также отмечается изменение этиологической структуры возбудителей ОБРС, в частности, увеличение доли *S. aureus* (табл. 2) [2]. Таким образом, АБП для эмпирической терапии ОБРС должен обладать высокой активностью против штаммов *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Streptococcus spp.*, и *S. aureus*.

Имеющиеся на сегодняшний день данные по антибиотикорезистентности перечисленных возбудителей существенно разнятся не только для различных стран мира, но даже для отдельных областей внутри страны [12, 16–18]. В частности, по данным зарубежных исследований в США отмечается высокая частота резистентности респираторных возбудителей к пенициллинам и макролидам (табл. 3) [12, 16, 19].

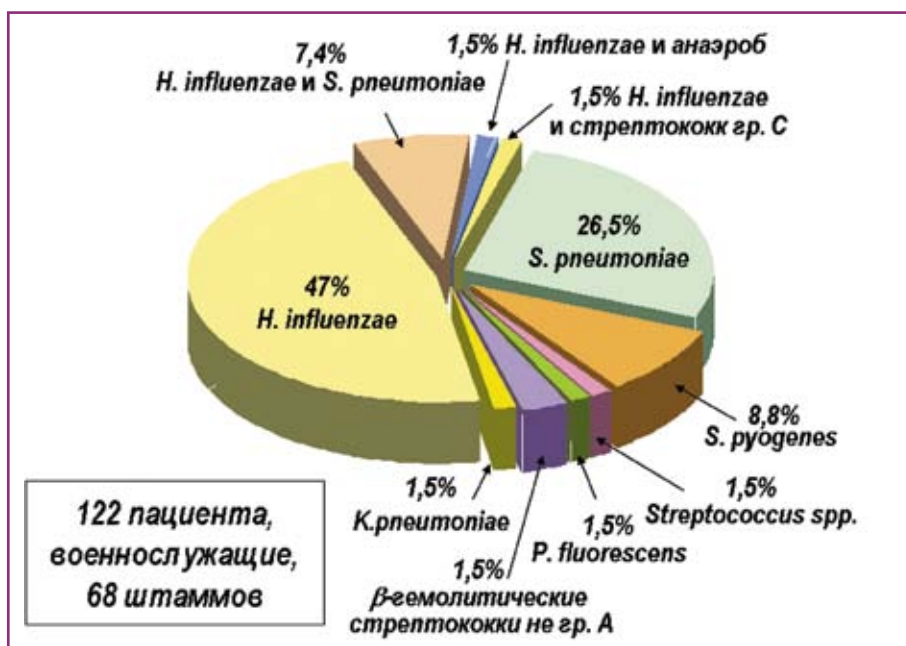


Рис. 2. Этиология ОБРС у военнослужащих в РФ (2009 г.) [14]

Таблица 2

Этиология ОБРС у взрослых пациентов по данным микробиологического исследования материала, полученного при пункции пазух [2]

Возбудитель (частота выделения в %)	Данные исследований, проведенных до 2000 г.	Данные исследований, выполненных в 2010 г.
<i>S. pneumoniae</i>	30–43	38
<i>H. influenzae</i>	31–35	36
<i>M. catarrhalis</i>	2–10	16
<i>S. pyogenes</i>	2–7	4
<i>S. aureus</i>	2–3	13
Возбудитель не выделен	40–50	36

Крайне высокие цифры резистентности отмечены в странах Юго-Восточной Азии (Китай, Корея, Тайвань). В частности, в многоцентровом исследовании Hsueh с соавт. [20] частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, достигала 60%; распространенность изолятов *S. pneumoniae*, резистентных к макролидам, составила 91%; а штаммов *H. influenzae*, вырабатывающих бета-лактамазы и устойчивых к ампициллину, — 70%. В Европе отмечаются значительные географические различия в частоте резистентности респираторных патогенов к пенициллинам и макролидам: более благополучная картина наблюдается в Скандинавских странах, в то время как в Испании, Греции и Франции частота выделения пневмококков, устойчивых к пенициллину и макролидам, составляет 25% и более [21]. Сходная ситуация отмечается и с резистентностью штаммов *H. influenzae* [22]. Именно эти различия в распространенности антибиотикорезистентных штаммов объясняют отсут-

ствие консенсуса между Европейскими и Американскими рекомендациями по терапии риносинуситов. В то время как в ряде стран Европы амоксициллин по-прежнему рассматривается как препарат первого ряда, в США в качестве основных АБП для лечения ОБРС предлагается Ко-амоксиклав, в том числе высокодозные лекарственные формы, а также респираторные фторхинолоны — левофлоксацин [2].

В целом ситуацию с антибиотикорезистентностью респираторных возбудителей в РФ можно рассматривать как относительно благополучную [17, 18]. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в России в среднем составляет 11,2%, причем основную массу (9,1%) составляют штаммы с умеренной резистентностью к пенициллину (с МПК² пенициллина 0,125–1 мг/л) (рис. 3) [17].

² МПК — минимальная подавляющая концентрация.

Таблица 3

Частота резистентности респираторных возбудителей к основным АБП по данным международных эпидемиологических исследований [12]

Патоген	АБП	% резистентных штаммов в исследовании		
		TeqCES	RESP	PROTECT
<i>S. pneumoniae</i>	Пенициллин	12,8	16,0	20,0
	Эритромицин	23,3	32,0	44,1
<i>H. influenzae</i>	Ампициллин	29,6	30,0	11,8
	Азитромицин	2,0	0,6	0,0
<i>M. catarrhalis</i>	Пенициллин	91,8	91,5	97,6
	Эритромицин	2,6	2,0	НД

Подавляющее большинство штаммов *S. pneumoniae* (в среднем по РФ — 99,6%) чувствительны к амоксициллину, это касается даже самых «неблагополучных» с точки зрения резистентности регионов. Например, в Дальневосточном федеральном округе, где пенициллинорезистентные пневмококки (ПРП), имеющие МПК пенициллина ≥ 2 мг/л, выделяются с частотой 7,4%, отмечается только 2,9% штаммов, умеренно резистентных к амоксициллину. Это еще раз подтверждает преимущества амоксициллина, который является наиболее активным пероральным бета-лактамом в отношении штаммов *S. pneumoniae*, в том числе против изолятов со сниженной чувствительностью к пенициллину. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к макролидам, в РФ также составляет около 10% [17, 18]. В нашей стране также отсутствуют штаммы *S. pneumoniae*, нечувствительные к респираторным фторхинолонам, зато отмечается высокая резистентность к тетрациклинам и ко-тримоксазолу. У штаммов гемофильной палочки, выделенных в РФ, частота продукции бета-лактамаз по данным различных исследований (2006–2009 гг.) варьировала от 5% [14] до 9% [18]. Среди изолятов *H. influenzae* также распространены штаммы, резистентные к ко-тримоксазолу [14].

С учетом значительных географических различий в антибиотикорезистентности респираторных возбудителей в различных странах Европы, в рекомендациях EPOS 2012 г. не указаны конкретные препараты выбора для эмпирической терапии ОБРС у взрослых пациентов. В зависимости от эпидемиологической ситуации следует выбирать препарат с максимально узким спектром, но с высокой активностью против двух основных возбудителей ОБРС — *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [1]. В рекомендациях IDSA 2012 г. амоксициллин не рассматривается как эффективный препарат для лечения ОБРС [2]. Терапию рекомендуется начинать с назначения Ко-амоксиклава. Использование

высокодозных лекарственных форм Ко-амоксиклава (2000/125 мг 2 раза в сутки или 90/6,4 мг/кг/сут в 2 приема) рекомендуется только в регионах с высокой распространенностью ($> 10\%$) инвазивных штаммов пенициллиночувствительных пневмококков (ПНЧП), а также для лечения пациентов с тяжелым течением ОБРС с угрозой развития осложнений или больных с высоким риском выделения резистентных штаммов *S. pneumoniae* (с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитными состояниями (ИДС), получавших АБП в течение предшествующего месяца или госпитализированных в течение предшествующих 5 суток, проживающих в «закрытых» учреждениях, например, в домах престарелых). Для всех остальных категорий больных лечение следует начинать с применения обычных лекарственных форм Ко-амоксиклава, например, препарата Амоксиклав® (500/125 мг 3 раза в сутки или 875/125 мг 2 раза в сутки) (табл. 4).

Наиболее масштабные данные по антибиотикорезистентности пневмококков в РФ были получены в многоцентровом проспективном микробиологическом

исследовании ПеГАС [17, 23]. В ходе третьего этапа этого исследования (ПеГАС-III), проведенного в 2007–2009 гг. в различных городах РФ, было собрано 715 штаммов пневмококков, однако доля инвазивных *S. pneumoniae* (т. е. выделенных из крови и ликвора) составила всего 3,9%. Данные по чувствительности пневмококков к пенициллину и амоксициллину представлены на рис. 3 и свидетельствуют, что в большинстве регионов РФ пневмококки сохраняют высокую чувствительность к пенициллину и особенно к амоксициллину. Таким образом, в большинстве регионов РФ обычные дозы Ко-амоксиклава будут сохранять высокую активность, а обоснование использования высоких доз требует дальнейших исследований, направленных на определение распространенности пенициллинонечувствительных инвазивных штаммов *S. pneumoniae* в различных регионах РФ.

В качестве эффективных препаратов для лечения ОБРС руководство IDSA 2012 г. также рассматривает «новые» фторхинолоны (в т. ч. левофлоксацин). Преимуществами этих препаратов является высокая активность против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (в РФ не выявлено устойчивых штаммов пневмококков и гемофильной палочки) и *M. catarrhalis*, прекрасные фармакокинетические характеристики, наличие внутривенной и таблетированной лекарственных форм, что позволяет проводить ступенчатую терапию у госпитализированных пациентов с тяжелым течением ОБРС. Кроме того, респираторные фторхинолоны можно безопасно применять у взрослых пациентов с аллергическими реакциями на бета-лактамы антибиотиков (табл. 4) [2].

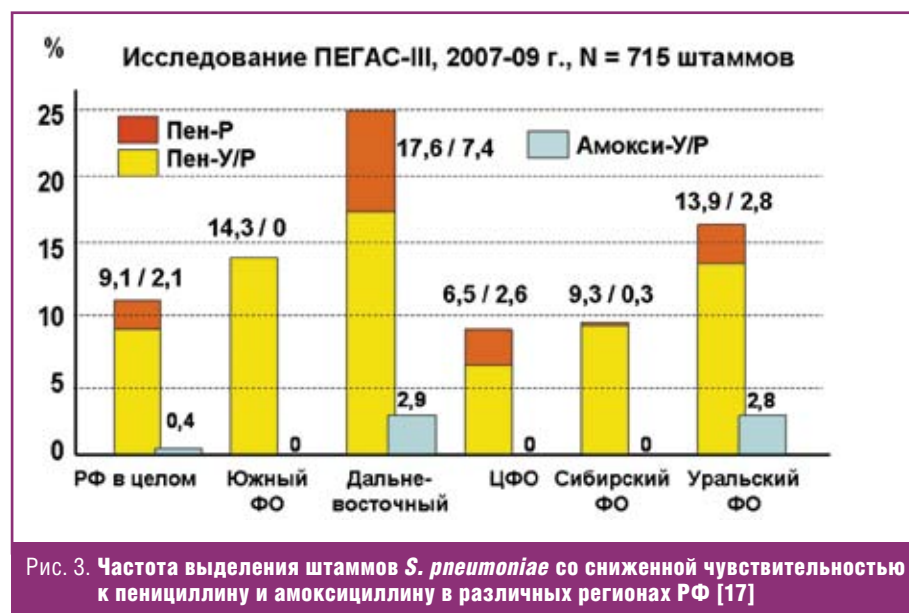


Таблица 4

Частота резистентности респираторных возбудителей к основным АБП по данным международных эпидемиологических исследований [12]

Показание	АБТ первой линии	АБТ второй линии
Стартовая эмпирическая терапия	Обычные дозы Ко-амоксиклава: 625 мг × 3 раза или 1000 мг × 2 раза в сутки	Ко-амоксиклав 2000/125 мг 2 раза/сут per os
Аллергия на бета-лактамы	Доксициклин (??!) Левифлоксацин или моксифлоксацин per os	
Риск антибиотикорезистентности* или неэффективность стартовой терапии	Ко-амоксиклав 2000/125 мг 2 раза/сут per os или Левифлоксацин или моксифлоксацин per os	
Тяжелое течение, требующее госпитализации	Левифлоксацин или моксифлоксацин в/в или Цефтриаксон 1–2 г 1–2 раза в сутки в/в или Цефотаксим 2 г в/в каждые 4–6 ч	

* Риск антибиотикорезистентности: регионы с высокой частотой (> 10%) распространенности инвазивных штаммов пенициллинорезистентных пневмококков, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитом, получавшие АБП в течение предшествующего месяца или госпитализированные в течение предшествующих 5 суток, проживающие в «закрытых» учреждениях, например, в домах престарелых.

Таблица 5

Расчетные показатели прогнозируемой клинической и микробиологической эффективности различных АБП при ОБРС [5]

Форма заболевания/АБП	Прогнозируемая эффективность	
	Клиническая	Микробиологическая
ОБРС, легкое течение, у пациентов, не принимавших АБП в предшествующие 3 мес		
Ко-амоксиклав	90–91	97–99
Амоксициллин	87–88	91–92
Цефуроксим аксетил	85	87
Макролиды	77	73
Среднетяжелый ОБРС или ОБРС у пациентов, принимавших АБП в предшествующие 3 мес		
Респираторные фторхинолоны	92	100
Ко-амоксиклав	91	99
Цефтриаксон	91	100

В клинических исследованиях при ОБРС Ко-амоксиклав продемонстрировал высокую клиническую эффективность, не уступающую таковой «новых» фторхинолонов. Так, в результате метаанализа РКИ было установлено, что отношение шансов (ОШ) клинической эффективности при терапии «новыми» фторхинолонами и Ко-амоксиклавом составляет 1,24 (95% ДИ от 0,93 до 1,65) [24]. Расчетные показатели прогнозируемой клинической и микробиологической эффективности различных АБП при ОБРС также свидетельствуют о высокой активности Ко-амоксиклава при данной нозологии, превосходящей амоксициллин, Цефуроксима аксетил и макролиды и не уступающей «новым» фторхинолонам и парентеральным цефалоспорином III поколения (табл. 5) [5].

Нельзя не отметить, что рекомендации IDSA 2012 г. по выбору АБП для эмпирической терапии ОБРС вполне согласуются с мнением российских врачей-оториноларингологов — 36% из них отдают предпочтение Ко-амоксиклаву [25]. Ко-амоксиклав также рассматривался в качестве препарата выбора во всех ранее опубликованных отечественных рекомендациях по лечению ОБРС [26–28].

Общая схема ведения пациента с ОБРС

Общая схема ведения пациента с ОБРС в соответствии с руководством IDSA 2012 г. представлена на рис. 4 [2]. При анализе приведенной на схеме информации обращают на себя внимание несколько моментов. Во-первых, по рекомендациям IDSA на первых этапах лечения пациента с ОБРС осуществляет врач общей практики, и только в случае неэффективности двух курсов АБТ пациента направляют на консультацию к ЛОР-врачу. Во-вторых, всем пациентам назначается симптоматическая терапия, взгляды на которую за последние несколько лет также существенно поменялись. И, в-третьих, изменилась рекомендуемая длительность АБТ ОБРС: при неосложненном течении считается достаточным проведение 5–7-дневного курса лечения антибиотиками, а в более сложных случаях рекомендуемая длительность терапии составляет всего 7–10 суток [2].

Признавая существенные различия в организации медицинской помощи в нашей стране и за рубежом, мы не будем касаться обсуждения возможности лечения ОБРС врачом общей практики, но уделим внимание симптоматической терапии ОБРС.



Рис. 4. Схема ведения пациента с ОБРС в соответствии с руководством IDSA 2012 г. [2]

В связи с ростом резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к макролидам в США, данная группа препаратов полностью исключена из рекомендаций IDSA 2012 г., как для использования у взрослых пациентов, так и в педиатрической популяции [2].

Назначение доксициклина не может рассматриваться в качестве эффективной терапии ОБРС у российских пациентов с аллергией на бета-лактамы антибиотиков, так как частота устойчивости пневмококков к тетрациклинам в РФ составляет более 25% [17, 23].

Амоксиклав® Квиктаб

амоксциллин + клавулановая кислота



Новая форма для рассасывания во рту или растворения в воде

Для пациентов с инфекцией в горле* и тех, кому трудно глотать обычные таблетки

Ко-амоксиклав - «золотой стандарт» лечения внебольничных респираторных инфекций³

Список литературы

*бактериальный тонзиллит, фарингит

1. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 448 с. 2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под редакцией Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с. 3. Яковлев С.В. Справочник поликлинического врача. 2006; 4(10): 47-50

a Novartis company

123317 Москва, Пресненская набережная
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09
www.sandoz.ru



SANDOZ

Здоровые решения

**МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

Номер РСС: RU1202027478

реклама

Симптоматическая терапия ОБРС

Современные руководства по лечению ОБРС (EPOS 2012 г. и IDSA 2012 г.) не рекомендуют использовать деконгестанты, антигистаминные препараты и муколитики при ОБРС [1, 2]. Применение этих препаратов не только неэффективно, но может приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций. В то же время по результатам Кокрановского систематического обзора доказано, что интраназальные кортикостероиды (ИНКС) обеспечивают достоверное улучшение симптомов у пациентов с ОБРС в сравнении с плацебо (ОШ = 1,11, 95% ДИ от 1,04 до 1,18) [30]. На основании этих данных ИНКС рекомендованы в качестве средства симптоматической терапии ОБРС, особенно у пациентов с аллергическим ринитом в анамнезе. В тяжелых случаях ОБРС руководство EPOS 2012 г. рекомендует даже использование пероральных кортикостероидов коротким курсом с целью уменьшения выраженного воспаления и болевого синдрома [1]. И, наконец, в руководстве IDSA 2012 г. указано, что промывание полости носа физиологическим или гипертоническим раствором натрия хлорида также может обеспечивать симптоматическое улучшение у взрослых пациентов с ОБРС [2].

Заключение

Таким образом, рекомендации по выбору антибактериальных препаратов для лечения ОБРС, представленные в руководстве IDSA 2012 г., в целом, вполне согласуются с имеющимися российскими рекомендациями и сложившейся в РФ практикой применения антибиотиков при данном заболевании. Кроме того, руководства IDSA и EPOS 2012 г. содержат важную с практической точки зрения и доказательно обоснованную информацию, касающуюся принципов клинической диагностики ОБРС, тактики ведения пациентов и отбора больных, нуждающихся в обязательном назначении антибактериальных препаратов. Несомненный практический интерес также представляют доказательные данные об эффективности и безопасности различных методов симптоматической терапии при ОБРС. Не вызывает сомнения, что на сегодняшний день в РФ назрела необходимость создания нового национального руководства по ОБРС, в котором были бы отражены современные взгляды на диагностику данного состояния, тактику ведения пациентов, антибактериальную и неантибактериальную терапию. Внедрение подобного руководства в практику позволит установить единые стандарты лечения ОБРС в нашей

стране, сократить частоту неоправданного применения антибиотиков и улучшить результаты лечения. ■

Литература

1. Fokkens W. J., Lund V. J., Mullol J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 // *Rhinology*. 2012; 50 (1): 1–12.
2. Chow A. W., Benninger M. S., Brook I. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults // *Clin Infect Dis*. 2012; 54 (8): e72–e112.
3. Wang D. Y., Wardani R. S., Singh K. et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians // *Rhinology*. 2011; 49 (3): 264–271.
4. Anand V. K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis // *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2004; 193: 3–5.
5. Anon J. B., Jacobs M. R., Poole M. D. et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130 (1 Suppl): 1–45.
6. Gill J. M., Fleischut P., Haas S. et al. Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study // *Fam Med*. 2006; 38: 349–354.
7. Young J., De Sutter A., Merenstein D. et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data // *Lancet*. 2008; 371: 908–914.
8. Rosenfeld R. M., Andes D., Bhattacharyya N. et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 137: S1–S31.
9. Gwaltney J. M. Jr., Hendley J. O., Simon G., Jordan W. S. Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response // *JAMA*. 1967; 202: 494–500.
10. Garbutt J. M., Banister C., Spitznagel E., Piccirillo J. F. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2012; 307 (7): 685–692.
11. Brown T. Antibiotics May Not Be Needed for Acute Rhinosinusitis. Medscape Education Clinical Briefs. <http://www.medscape.org/viewarticle/758913>.
12. Hadley J. A., Pfaller M. A. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis // *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007; 57 (3 Suppl): 47 S–54 S.
13. Страчунский Л. С., Тарасов А. А., Крюков А. И. с соавт. Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2005; 7 (4): 337–349.
14. Колосов А. В., Гучев И. А., Кречикова О. И. Острый бактериальный риносинусит у военнослужащих: этиология, чувствительность к антибиотикам и эффективность антимикробной терапии // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2009; 11 (1): 14–21.
15. Отвагин И. В. Фармакоэпидемиологическое и клинико-бактериологическое обоснование применения цефалоспоринов у больных острым синуситом. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Смоленск, 1998. 22 с.
16. Rybak M. J. Increased bacterial resistance: PROTEKT US — an update // *The Annals of*

- pharmacotherapy. 2004; 38 (9 Suppl): S8–S13.
17. Козлов П. С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Смоленск: МАКМАХ, 2010. 128 с.
18. Сидоренко С. В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных инфекций на территории Российской Федерации // *Consilium Medicum*. 2007; 9 (1).
19. Sahm D. F., Benninger M. S., Evangelista A. T. et al. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States (2001–2005) // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 136 (3): 385–389.
20. Hsueh P. R., Huang W. K., Shyr J. M. et al. Multicenter surveillance of antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* to 14 oral antibiotics // *J Formos Med Assoc*. 2004; 103 (9): 664–670.
21. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). EARSS Annual Report 2008. http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf.
22. Gracia M., Diaz C., Coronel P. et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates in eight Central, East and Baltic European countries in 2005–06: results of the Cefditoren Surveillance Study // *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61 (5): 1180–1181.
23. Козлов П. С., Сувая О. В., Кречикова О. И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2010; 12 (4): 329–341.
24. Karageorgopoulos D. E., Giannopoulou K. P., Grammatikos A. P. et al. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *CMAJ*. 2008; 178 (7): 845–854.
25. Ангостоева И. Б. Острые риносинуситы. Как мы следуем стандартам. Материалы VII Конгресса Российского общества ринологов «Актуальные вопросы ринологии на современном этапе». Таганрог, 30 мая — 1 июня 2007.
26. Страчунский Л. С., Каманин Е. И., Тарасов А. А. и др. Антибактериальная терапия синусита // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 1999; 1 (1): 83–88.
27. Янов Ю. К., Рязанцев С. В., Страчунский Л. С. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита. Пособие для врачей // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (2): 167–174.
28. Лопатин А. С., Свистушкин В. М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М., 2009.
29. Falagas M. E., Karageorgopoulos D. E., Grammatikos A. P., Matthaiou D. K. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials // *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67: 161–171.
30. Zalmanovici A., Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 (4): CD005149.



ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 АПРЕЛЯ 2013 ГОДА, МОСКВА

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека
Результаты изучения генома человека — практическому здравоохранению
Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения
Персонализированная медицина
Рациональная фармакотерапия в педиатрии
Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей
Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека
Депрессивные и болевые расстройства в общей медицинской практике — актуальная междисциплинарная проблема.
Пути решения.
Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ:

пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Кардиология	Педиатрия (до госпитальная помощь)	Химиотерапия и антибиотики
Акушерство и гинекология	Внутренние болезни	Стоматология
Педиатрия (гастроэнтерология)	Клиническая фармакология	Педиатрия (неврология и нейрогенетика)
Гастроэнтерология	Педиатрия (кардиология)	
Фтизиатрия		

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

Кардиология	Гастроэнтерология	Клиническая фармакология
Стоматология	Внутренние болезни	

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:
«Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ

ДАТА НАЧАЛА

ДАТА ОКОНЧАНИЯ

Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267—50—04, (499) 261—22—09 (секретарь)
Тел.: (495) 785—62—72 (научная программа), (495) 785—62—71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)
reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: www.medlife.ru
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат
Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Комплексный контроль без риска* 1-6

УВЕЛИЧЕНИЕ
СЕКРЕЦИИ
ИНСУЛИНА¹

УЛУЧШЕНИЕ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
К ИНСУЛИНУ²

СНИЖЕНИЕ
СЕКРЕЦИИ
ГЛЮКАГОНА¹

* без риска гипогликемий и набора массы тела⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

ГАЛВУС/GALVUS®
Лекарственная форма. Би-

даглатини. Таблетки 50 мг.

Показания. Сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями, в комбинации с метформином в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидином или инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к выделителю или любому другим компонентам препарата, компонентам препарата, наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена.

Способ применения и дозы. Галвус принимают внутрь независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. Рекомендуемая доза препарата при проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, тиазолидином или инсулином, составляет 50 мг или 100 мг в сутки. У пациентов с более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином, Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки утром и вечером. При применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины рекомендуемая доза Галвуса составляет 50 мг 1 раз в сутки утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сопоставима с таковой в дозе 50 мг/сут. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидинона или инсулина.

Пациенты с нарушениями функции печени или почек. У больных с легкими нарушениями функции почек и печени не требуется коррекция режима дозирования препарата. У больных с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (включая терминальную стадию ХПН на гемодиализе) препарат следует применять в дозе 50 мг 1 раз в сутки. **Пациенты в возрасте ≥ 65 лет.** У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования Галвуса. **С осторожностью.** Галвус не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, включая повышенную активность печеночных ферментов (АлТ или АсАТ > 2,5 раза выше верхней границы нормы, 2,5х ВГН); с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек, с нефрогенным сахарным диабетом, дефицитом лактазы или нарушения всасывания глюкозы-галактозы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического ketoacidosis. Перед назначением Галвуса, а также и регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца) рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. При развитии желтухи или других признаков нарушения на фоне применения Галвуса терапию препаратом следует немедленно прекратить. При необходимости инсулотерапии Галвус применяют только в комбинации с инсулином. **Беременность и период лактации.** Достаточных данных по применению Галвуса у беременных женщин нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности и в период лактации. **Взаимодействие.** Галвус обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Клинического значимого взаимодействия Галвуса с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глюбенкламидом, пиоглитазоном, метформином, амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симvastатином, вальсартаном, варфарин) не установлено. **Побочные эффекты.** При применении Галвуса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выраженными, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Редко ангионевротический отек и нарушения функции печени (включая гепатит). Монотерапия. Часто: головная боль, запор, головная боль, периферические отеки. В комбинации с метформином. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с сульфонилмочевинами. Часто: головная боль, тремор, головокружение, астения. В комбинации с тиазолидином. Часто: увеличение массы тела, периферические отеки. Иногда: головная боль. В комбинации с инсулином. Часто: гипогликемия, головная боль, тошнота, метеоризм, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратит при прекращении терапии); часто не известны: крапивница, пурпура. **Формы выпуска.** Таблетки 50 мг по 7 или 14 шт. в блистере. 2, 4, 8, 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначать препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. Новartis Фарма АГ, Швейцария; Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГАЛВУС МЕТ/GALVUS MET®

Лекарственная форма. Выделително-метформин. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг. **Показания.** Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями); при недостаточной эффективности монотерапии выделителом или метформином; у больных, ранее получавших комбинированную терапию выделителом и метформином в виде монотерапии, в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к выделителю или метформину или любым другим компонентам препарата. Почечная недостаточность или нарушения функции почек (при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5 \text{ мг/л}$ ($>135 \text{ мкмоль/л}$) для мужчин и $\geq 1,4 \text{ мг/л}$ ($>110 \text{ мкмоль/л}$) для женщин). Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), пикнодерма, тяжелые инфекционные заболевания, острые гипоксии (шок, сепсис, почечная инфекция, бронхолегочные заболевания). Острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок), дыхательная недостаточность. Нарушения функции печени. Острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический ketoacidosis в сочетании с комой или без таковой). Диабетический ketoacidosis должен корректироваться инсулинотерапией. Лактоацидоз (тошнота, икота, и анэмия). **Препарат не назначается за 2-4 суток перед хирургическими операциями, радиационными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2-х суток после их проведения.** Беременность и период лактации. Сахарный диабет 1 типа. Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем. Соблюдение гипосахаридной диеты (менее 1000 ккал/сут). Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена. Поскольку у пациентов с нарушением функции почек в ряде случаев отмечаются побочные эффекты метформина, Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают внутрь. Режим дозирования Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении Галвус Мет не следует превышать рекомендуемую максимальную суточную дозу выделителя (100 мг). Рекомендуемую начальную дозу Галвус Мет следует подбирать, учитывая уже применявшееся у пациента лечение выделителем и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды. Начальная доза Галвус Мет при неэффективности монотерапии выделителем. Лечение Галвусом Мет можно начинать с одной таблетки дозировки 50 мг/500 мг 2 раза в сутки, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать. Начальная доза Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформином. В зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение Галвусом Мет следует начинать с таблетки максимально близкой к дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и титровать по эффекту. Стартовая доза Галвус Мет в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений. В качестве стартовой терапии Галвус Мет следует назначать в начальной дозе 50 мг+500 мг однократно в сутки и после оценки терапевтического эффекта постепенно повышать до 50 мг+1000 мг дважды в сутки. Пациенты с нарушением функции почек. Галвус Мет не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек, при уровне креатинина сыворотки крови $\geq 1,5 \text{ мг/л}$ ($>135 \text{ мкмоль/л}$) для мужчин и $\geq 1,4 \text{ мг/л}$ ($>110 \text{ мкмоль/л}$) для женщин. Применение у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Метформин вызывает почечную недостаточность. Поскольку у пациентов старше 65 лет часто отмечается снижение функции почек, данной категории больных Галвус Мет назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию уровня глюкозы, только после определения КХ для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у этих пациентов необходимо регулярно контролировать функцию почек. Применение у пациентов в возрасте < 18 лет. Поскольку безопасность и эффективность Галвус Мет у детей и подростков в возрасте 18 лет не изучена, препарат не рекомендуется применять у данной категории больных. **С осторожностью.** Препараты, содержащие метформин, рекомендуется применять с осторожностью у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактоацидоза. **Беременность и период лактации.** В интервенционных исследованиях при лечении выделителем в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития зиготы и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении выделителя в комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод. Поскольку достаточных данных по применению Галвус Мет у беременных женщин нет, препарат не следует применять при беременности. При нарушении обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также же существует незначительная задержка в развитии. Для нормализации уровня глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином. Поскольку неизвестно, выделяется ли выделитель или метформин с грудным молоком у человека, Галвус Мет не следует применять в период лактации. **Взаимодействие.** Выделитель. Клинического значимого взаимодействия выделителя с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глюбенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими иным терапевтическим действием (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, вальсартаном, варфарин), не установлено. Метформин. Установлено взаимодействие со следующими препаратами: фуросемид, нефидин, органические катионы, препараты, вызывающие гиперкалиемию, содержащиеся рентгеноконтрастные вещества, бета-2-симпатомиметики, а также алкоголь (риск развития лактоацидоза). **Особые указания.** У пациентов, получающих Галвус Мет не может заменить инсулин. **Побочные эффекты.** Часто: головная боль, головокружение, тремор. Побочные эффекты, связанные с приемом выделителя. Часто: головокружение. Иногда: головная боль, запор, головная боль, периферические отеки. Побочные эффекты, связанные с приемом метформина. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Часто: метаболический ацидоз при рвоте. Очень редко: снижение всасывания B_{12} , лактоацидоз, нарушения биохимических показателей функции печени, кожные реакции (в частности, эритема, зуд, крапивница). По данным постмаркетинговых исследований: редко: гепатит (обратит при прекращении терапии); часто не известны: пикнодерма, крапивница. **Формы выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг или 50 мг+1000 мг по 10 шт. в блистере. 1, 3, 6, 12, 18 или 36 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначать препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. Новartis Фарма АГ, Швейцария; Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.



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

РУ Галвус АСР-008119/08 от 14.10.2008; РУ Галвус Мет АСР-001749/09 от 10.03.2009

- Bala B, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppresses endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 1249-1255.
- Ahrens B, et al. Improved Met-Related β -Cell Function and Insulin Sensitivity by the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes Over 1 Year. Diabetes Care. 2005; 28: 1936-1940.
- 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.
- Rosenstock J, et al. Effects of the Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitor Vildagliptin on Insulin Secretion, Insulin Sensitivity, and Postprandial Glycemia in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. Diabetes Care. 2008; 31: 30-35.
- Mattinen N, et al. Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2006; 49: 2049-2057.
- Ferrannini E, et al. 52-week efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes. Metab. 2009; 11: 157-166.